EXPOSÉ DES TITRES

ET DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr PIERRE LEREBOULLET

JANVIER 1907

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120
—
1907

TITRES

EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS
(Premier externe)
(1895).

INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS
(Premier interne)
(1897).

INTERNE MÉDAILLE D'OR
(1901).

DOCTEUR EN MÉDECINE
(1902).

LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
(Prix Oulmont, 1901).

LAURÉAT DE L'INSTITUT
(Prix Bellion, 1902).

LAUREAT DE LA FACULTÉ
(Prix de Thèse. Médaille d'argent, 1902).

ENSEIGNEMENT

CONFÉRENCES DE CLINIQUE ET DE PATHOLOGIE INTERNE
A L'HÔPITAL BROUSSAIS ET A L'HÔPITAL SAINT-ANTOINE
(1905-1906).

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1. **Abcès du cerveau. Difficultés du diagnostic avec l'urémie cérébrale et la méningite tuberculeuse.** *Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*, 4 décembre 1898.
2. **Cholécystite calculeuse. Perforation. Péritonite à pus fétide. Présence de microbes anaérobies dans le pus** (avec M. Zuber). *Bulletins de la Société anatomique*, 9 décembre 1898 et *Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*, 11 décembre 1898.
3. **Traitement du tétanos par les injections intra-cérébrales d'antitoxine.** *Revue générale* in *Gazette hebdomadaire*, 12 février 1899.
4. **L'incontinence d'urine chez les hystériques** (avec le professeur Brissaud). *Gazette hebdomadaire*, 30 avril 1899.
5. **La docimasie hépatique.** Revue générale in *Gazette hebdomadaire*, 14 mai 1899.
6. **Cancer du rectum. Noyau secondaire de la peau.** *Bulletins de la Société anatomique*, Juin 1899.
7. **Epithélioma de l'œsophage propagé au foie et aux ganglions. Difficultés du diagnostic histologique.** *Bulletins de la Société anatomique*, Juin 1899.
8. **Cirrhose hypertrophique biliaire et abcès aréolaires du foie dus à l'entérocoque.** *Bulletins de la Société de Biologie*, 10 juin 1899.
9. **Un cas de mélanodermie arsenicale généralisée simulant la maladie d'Addison** (avec le Dr Enriquez). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 30 juin 1899.
10. **Névrites hémiplégiques par intoxication oxy-carbonée** (avec M. F. Allard). *Revue neurologique*, 15 juillet 1899.
11. **L'acroparesthésie.** Revue générale in *Gazette hebdomadaire*, 21 septembre 1899.
12. **Stomatite mercurielle grave chez un saturnin atteint de parotidite.** *Gazette hebdomadaire*, 25 janvier 1900.
13. **Sur deux cas de mélanodermie arsenicale généralisée** (avec M. Enriquez). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 30 mars 1900.
14. **Deux cas d'ankylose vertébrale d'origine blennorragique** (avec M. H. Bernard). *Archives générales de Médecine*, avril 1900.

15. **Sur un cas de cirrhose biliaire splénomégalique** (avec le professeur Gilbert). *Gazette hebdomadaire,* 19 avril 1900.
16. **Les angiocholites anictériques** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux,* 27 avril 1900.
17. **La néphrite biliaire** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux,* 27 avril 1900.
18. **Du diabète par hyperhépatie dans les cirrhoses pigmentaires** (avec le professeur Gilbert et M. Castaigne). *Bulletins de la Société de Biologie,* 12 mai 1900 et *Gazette hebdomadaire,* 17 mai 1900.
19. **Cirrhoses alcooliques hypertrophiques avec diabète** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie,* 12 mai 1900 et *Gazette hebdomadaire,* 17 mai 1900.
20. **Fonctionnement des cellules hépatiques infiltrées de rubigine au cours des cirrhoses pigmentaires** (avec le professeur Gilbert et M. Castaigne). *Bulletins de la Société de Biologie,* 19 mai 1900.
21. **Malformation digitale dite en pince de homard** (avec M. F. Allard). *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière,* mai-juin 1900.
22. **Étages radiculaires et métamérie spinale** (avec le professeur Brissaud). *Progrès médical,* 7 juillet 1900.
23. **De l'ictère familial. Contribution à l'étude de la diathèse biliaire** (avec le professeur Gilbert et M. Castaigne). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux,* 27 juillet 1900.
24. **Le cacodylate de fer** (avec le professeur Gilbert). *XIIIe Congrès international de Médecine,* août 1900, et *Gazette hebdomadaire,* août 1900.
25. **Contribution à l'étude de la famille biliaire. Des ictères acholuriques simples** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux,* 2 novembre 1900, et *Gazette hebdomadaire,* 11 novembre 1900.
26. **Contribution à l'étude de la famille biliaire. Diathèse biliaire et hépatisme** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux,* 16 novembre 1900.
27. **Diathèse biliaire et hépatisme** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux,* 25 novembre 1900.
28. **A propos du terme diathèse biliaire** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux,* 7 décembre 1900.
29. **Gangrène pulmonaire** in *Manuel de thérapeutique* de MM. Debove et Achard, t. I, 1900, pages 194-202.
30. **Sur les urines retardées (opsiurie) dans les cirrhoses** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie,* 9 mars 1901.
31. **De l'inversion du rythme colorant des urines dans l'ictère** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie,* 9 mars 1901.
32. **De l'état des urines dans l'ictère acholurique** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie,* 9 mars 1901.
33. **Des hémorragies dans l'ictère acholurique simple** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux,* 15 mars 1901, et *Gazette hebdomadaire,* 21 mars 1901.
34. **Les causes de la splénomégalie dans les cirrhoses biliaires** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie,* 30 mars 1901.
35. **Sur un cas de cirrhose biliaire anictérique.** *Bulletins de la Société de Pédiatrie,* avril 1901.

36. **Contribution à l'étude de l'ictère acholurique simple. Des cholémies anictériques. Ictère acholurique simple à forme dyspeptique** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*. 17 mai 1901.

37. **Sur le degré de fréquence de la cholémie chez l'homme** (avec le professeur Gilbert et M. Herscher). *Bulletins de la Société de Biologie*, 22 juin 1901.

38. **La forme rénale de l'ictère acholurique simple (Albuminuries intermittentes. Albuminuries continues. Hémoglobinurie paroxystique)** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 27 juin 1901.

39. **La cholémie simple familiale** (avec le professeur Gilbert). *Semaine médicale*, 24 juillet 1901.

40. **Le massage direct du foie** (avec le professeur Gilbert). *Gazette hebdomadaire*, 26 septembre 1901.

41. **Les opothérapies dans le diabète sucré** (avec le professeur Gilbert). *Gazette hebdomadaire*, 10 octobre 1901.

42. **La pleurésie biliaire** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 16 novembre 1901.

43. **De l'état du sérum et des urines dans l'ictère simple du nouveau-né.** *Bulletins de la Société de Biologie*, 16 novembre 1901, et *Gazette hebdomadaire*, 14 novembre 1901.

44. **Cyanose. Persistance du canal artériel. Inversion viscérale** (avec M. Lemaire). *Bulletins de la Société anatomique*, novembre 1901.

45. **Sarcome généralisé de la pie-mère bulbo-protubérentielle et spinale ayant simulé la méningite tuberculeuse.** *Bulletins de la Société de Pédiatrie*, 10 décembre 1901.

46. **Du diabète par anhépatie dans les cirrhoses** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 21 décembre 1901.

47. **Note additionnelle sur la cholémie familiale à forme hémorragique** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 27 décembre 1901.

48. **Parotidites**, in *Manuel de Thérapeutique* de MM. Debove et Achard, tome II, 1901, pages 323-327.

49. **Le doigt hippocratique dans les cirrhoses biliaires** (avec le professeur Gilbert). *Gazette hebdomadaire*, 2 janvier 1902.

50. **Les cirrhoses biliaires.** *Thèse* de doctorat, 484 pages. Paris, 1902.

51. **Les mélanodermies d'origine biliaire** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 2 mai 1902.

52. **La stéatose hépatique latente des alcooliques** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 13 juin 1902 et *Gazette hebdomadaire*, 22 juin 1902.

53. **Contribution à l'étude des pleurésies biliaires** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, juillet 1902.

54. **Les flux bilieux dans la cholémie familiale** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 25 juillet 1902.

55. **Le pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 25 juillet 1902.

56. **Urticaire et prurigo d'origine biliaire** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 26 juillet 1902.

57. **L'urobilinurie dans la cholémie familiale** (avec le professeur GILBERT). *Bulletins de la Société de Biologie*, 26 juillet 1902.
58. **La cholémie simple familiale** (avec le professeur GILBERT). *Gazette hebdomadaire*, 21 septembre 1902.
59. **Deux cas d'ectromélie** (avec M. R. VOISIN). *Bulletins de la Société de Pédiatrie*, Novembre 1905.
60. **Tétanos, Actinomycose, Trichinose, Filariose.** Articles in *Manuel de Thérapeutique* de MM. DEBOVE et ACHARD, t. III, pages 751-765 et 879-886, 1902.
61. **Contribution à l'étude des angiocholécystites chroniques simples. Ictères chroniques simples. Angiocholites anictériques** (avec le professeur GILBERT). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 5 avril 1903.
62. **La diathèse d'auto-infection et les polycanaliculites microbiennes** (avec le professeur GILBERT). *Bulletins de la Société de Biologie*, 23 mai 1903.
63. **Deux cas d'hémicranìose** (avec le professeur BRISSAUD). *Société de Neurologie*, 4 juin 1903 et *Revue neurologique*, 15 juin 1903.
64. **Les splénomégalies méta-ictériques** (avec le professeur GILBERT). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 5 juin 1903.
65. **Recherches comparatives sur la cholémie physiologique chez la mère et le nouveau-né** (avec le professeur GILBERT et Mlle STEIN). *Bulletins de la Société de Biologie*, 27 juin 1903.
66. **Note sur la psychologie des cholémiques** (avec le professeur GILBERT). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 31 juillet 1903.
67. **La neurasthénie biliaire** (avec le professeur GILBERT). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 31 juillet 1903.
68. **L'origine biliaire de la mélancolie** (avec le professeur GILBERT et M. COLOLIAN). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 31 juillet 1903.
69. **L'angine de poitrine biliaire** (avec le professeur GILBERT). *Bulletins de la Société de Biologie*, 7 novembre 1903.
70. **Cholémie familiale et cirrhoses alcooliques** (avec le professeur GILBERT). *Bulletins de la Société de Biologie*, 4 novembre 1903.
71. **Contribution à l'étude de la diathèse d'auto-infection. L'origine du rhumatisme articulaire aigu** (avec le professeur GILBERT). *Presse médicale*, 16 janvier 1904.
72. **Contribution à l'étude de la diathèse d'auto-infection. La nature de l'appendicite** (avec le professeur GILBERT). *Presse médicale*, 29 avril 1904.
73. **Le soi-disant xanthélasma sans ictère** (avec le professeur GILBERT). *Bulletins de la Société de Biologie*, 20 mai 1904.
74. **L'origine hépatique des hémorroïdes** (avec le professeur GILBERT). *Bulletins de la Société de Biologie*, 11 juin 1904.
75. **L'hyperexcitabilité des muscles et des nerfs dans la cholémie. Étude clinique** (avec MM. GILBERT et ALBERT WEIL). *Bulletins de la Société de Biologie*, 2 juillet 1904.
76. **L'hyperexcitabilité électrique des muscles dans la cholémie expérimentale** (avec MM. GILBERT et ALBERT WEIL). *Bulletins de la Société de Biologie*, 2 juillet 1904.
77. **A propos de l'hyperexcitabilité électrique des muscles et des nerfs dans la cholémie** (avec MM. GILBERT et ALBERT WEIL). *Bulletins de la Société de Biologie*, 2 juillet 1904.

78. **La maladie de Banti existe-t-elle?** (avec le professeur Gilbert). *VIIe Congrès français de Médecine*, octobre 1904 et *Revue de Médecine*, 10 décembre 1904.
79. **Les réactions électriques des muscles et des nerfs dans la cholémie** (avec MM. Gilbert et Albert Weil). *Journal de Physiothérapie*, 15 octobre 1904.
80. **L'hépatalgie diabétique** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 12 novembre 1904.
81. **La rate hépatique** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 12 novembre 1904.
82. **Cancer primitif du foie et cholémie familiale** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 3 décembre 1904.
83. **Kystes hydatiques du foie et cholémie familiale** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 1er avril 1905.
84. **Cirrhoses biliaires d'origine éberthienne** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 15 avril 1905.
85. **Sur la teneur en bilirubine du sérum sanguin dans la cholémie simple familiale** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*. 3 juin 1905.
86. **Sur la teneur en bilirubine du sérum sanguin dans la cholémie familiale avec lithiase biliaire** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 10 juin 1905.
87. **Sur la teneur en bilirubine du sérum sanguin dans les ictères chroniques simples et dans les splénomégalies méta-ictériques** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 17 juin 1905.
88. **Sur la teneur en bilirubine du sérum sanguin dans les cirrhoses biliaires** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 24 juin 1905.
89. **Sur la teneur en bilirubine du sérum sanguin dans l'ictère simple du nouveau-né** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 1er juillet 1905.
90. **Inversion thermique et monothermie** (avec le professeur Gilbert). *Presse Médicale*, 22 juillet 1905.
91. **Les étapes de la tuberculose chez les enfants** (avec le professeur Hutinel). Congrès de la tuberculose, octobre 1905 et *Revue des Maladies de l'Enfance*, novembre 1905.
92. **Contribution à l'étude du fer végétal. Emploi thérapeutique du rumex crispus** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 19 mai 1906.
93. **Ictère chronique simple post-typhique** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 2 juin 1906.
94. **Masque pigmentaire et cholémie** (*Masque pigmentaire des asystoliques*, *Masque gravidique*) (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 23 juin 1906.
95. **Tuberculose. Phtisie aiguë. Phtisie pulmonaire chronique. Scrofule. Sanatoriums.** Articles in *Pratique Médico-Chirurgicale* de MM. Brissaud, Pinard, Reclus, novembre 1906.
96. **Foie (Sémiologie). Insuffisance hépatique. Hyperfonctionnement hépatique. Cholémie. Lithiase biliaire. Colique hépatique. Angiocholites. Cholémie simple familiale. Cancer du foie. Cancer des voies biliaires. Sarcome du foie. Mélanome du foie. Tuberculose du foie. Dégéné-**

rescence graisseuse du foie. Abcès du foie. Articles in *Pratique Médico-Chirurgicale*, novembre 1906.

97. **Pancréas (séméiologie et pathologie médicale).** Articles in *Pratique Médico-Chirurgicale*, novembre 1906.

98. **Hématurie. Colique néphrétique. Coliques.** Articles in *Pratique Médico-Chirurgicale*, novembre 1906.

99. **Ascite. Paracentèse de l'abdomen. Pyléphlébite. Maladie amyloïde.** Articles in *Pratique Médico-Chirurgicale*, novembre 1906.

100. **Des angio-pancréatites diabétigènes par auto-infection primitive** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 3 novembre 1906.

101. **Du diabète pancréatique par auto-infection** (avec le professeur Gilbert). *Revue de Médecine*, 10 novembre 1906.

102. **Revues Générales** et **Analyses** in *Gazette hebdomadaire*, 1897 à 1902.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

EXPOSÉ ANALYTIQUE

INTRODUCTION

La grande majorité des travaux que nous avons publiés a trait aux affections du tube digestif, et particulièrement à celles du foie et des voies biliaires, d'où l'importance que nous leur donnons dans cet exposé. Nous avons eu en effet la bonne fortune de pouvoir en poursuivre l'étude auprès de notre maître le professeur Gilbert et sous sa direction; seul ou en collaboration avec lui, nous avons fait connaître, dans une série de communications, les principaux résultats de nos recherches.

Elles nous ont permis d'isoler parmi les affections des voies biliaires plusieurs types morbides nouveaux (*cholémie simple familiale, ictères chroniques simples, splénomégalie méta-ictériques, etc.*); nous avons pu préciser l'histoire anatomique et clinique des *cirrhoses biliaires*, enfin nous avons établi qu'entre les maladies des voies biliaires existe un lien étiologique permettant de les grouper en une famille naturelle, la *famille biliaire*; ainsi nous avons été amené à admettre une prédisposition familiale à l'infection biliaire ascendante (*diathèse biliaire*). De même, en étudiant ces maladies, nous avons pu analyser les symptômes et le mode de production de bien des affections localisées à d'autres organes (estomac, reins, rate, plèvres, etc.) semblant des affections primitives de ceux-ci et qui, en réalité, doivent

être regardées comme des manifestations à distance ou des complications des affections biliaires; nous avons pu en outre étudier également la physiologie pathologique de bon nombre des symptômes observés en pathologie hépatique et mettre en évidence le rôle de la cholémie, des troubles fonctionnels du foie, de l'hypertension portale, de l'infection.

Mais, tout en établissant l'existence d'une diathèse biliaire, nous avons montré qu'il n'y avait là qu'un cas particulier d'une loi plus générale d'après laquelle certains sujets sont prédisposés à l'auto-infection des muqueuses et des conduits glandulaires (*diathèse d'auto-infection*). L'étude de l'auto-infection biliaire nous a donc conduit à celle plus vaste des *auto-infections digestives* dont les conséquences sont multiples et nous avons, dans une série de travaux, étudié à ce point de vue avec M. Gilbert, les maladies du pancréas et de l'appendice, ainsi que le rhumatisme articulaire aigu dont nous avons montré l'origine digestive habituelle.

Dans cet exposé, nous résumerons donc d'abord nos travaux sur les maladies du foie et des voies biliaires, puis ceux visant l'auto-infection digestive, ses causes et ses conséquences. La *tuberculose* ayant été ces dernières années l'objet de notre étude, tant dans des articles didactiques que dans des travaux poursuivis avec le professeur Hutinel, nous relaterons ensuite les résultats de nos recherches. Puis nous rappellerons nos publications sur la pathologie des divers appareils, et particulièrement sur quelques maladies du système nerveux dont, sous la direction du professeur Brissaud, nous avons abordé l'étude; nous signalerons notamment un type anatomo-clinique exceptionnel mais curieux, que nous avons décrit avec notre maître sous le nom d'*hémicraniose*. Enfin nous résumerons nos divers travaux concernant la thérapeutique.

MALADIES DU FOIE ET DES VOIES BILIAIRES

Les maladies des voies biliaires ayant surtout retenu notre attention, ce sont nos travaux à leur sujet que nous exposerons tout d'abord, en rappelant les multiples conséquences possibles des infections biliaires; puis nous résumerons nos recherches sur les maladies du foie; enfin nous aborderons l'exposé de nos travaux sur la physiologie normale et pathologique de cet organe, et sur le rôle que l'on peut attribuer à la cholémie, aux troubles fonctionnels du foie, à l'hypertension portale dans la production des symptômes observés dans les diverses maladies du foie et des voies biliaires.

I. — Maladies des voies biliaires.

Le terrain biliaire. La diathèse biliaire. La famille biliaire.

(N°ˢ 25 à 28, 56, 39, 50, 58, 61, 62, 64, 71, 72, 96.)

Les recherches bactériologiques de ces dernières années ont montré que, dans les voies biliaires, un même germe est susceptible de produire des lésions fort différentes, et que, si son degré de virulence variable explique en partie la diversité des lésions, il est nécessaire de tenir compte également du terrain sur lequel évolue l'infection.

Or, ce rôle du terrain dans la pathologie biliaire est nettement prouvé par l'observation clinique. En effet, à côté d'individus dont les voies biliaires profondes restent vierges, malgré l'existence de conditions favorables au développement de l'infection, il en est d'autres, observés souvent dans une même famille, chez lesquels l'envahissement ascendant se fait avec la plus grande facilité, en dehors de tout état morbide apparent, et qui, peu après leur naissance, ou plus tard, présentent les signes d'une affection chronique des voies biliaires plus ou moins prononcée, ou font à un moment donné de leur vie une maladie passagère des voies biliaires (ictère catarrhal, ictère émotif, etc.). Il y a donc chez eux une *prédisposition héréditairement transmise à l'infection biliaire*; c'est cette prédisposition que, avec M. Gilbert, nous avons proposé de désigner sous le nom de *diathèse biliaire*.

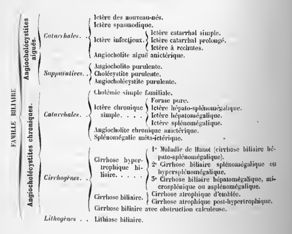
Quant à préciser davantage la nature de cette diathèse biliaire, les connaissances actuellement acquises ne permettent guère de le faire; il semble

néanmoins qu'elle consiste moins en une modification anatomique des conduits biliaires ou en une modification des qualités chimiques de la bile qu'en une moindre résistance des cellules de l'épithélium des voies biliaires à l'infection. Cette débilité native des voies biliaires peut être rapprochée de celle admise pour d'autres organes, et notamment de la débilité rénale, mise en lumière récemment par M. Castaigne. Il n'y a d'ailleurs là qu'un cas particulier d'une loi plus générale, qui nous a amenés à décrire la *diathèse d'auto-infection*.

Du fait de cette prédisposition, peuvent se développer des maladies des voies biliaires très différentes, d'intensité variable suivant le terrain d'une part, la virulence des germes envahisseurs d'autre part. Ces maladies, reliées les unes aux autres par une série de transitions, prouvées cliniquement et anatomiquement, constituent bien une famille naturelle que nous avons désignée sous le nom de *famille biliaire*.

Le type fondamental de cette famille, qui est à la base de tous les autres, car seul il permet de les comprendre et de les grouper, c'est la *cholémie familiale*; mais font partie également de cette même famille, d'autres affections biliaires, passagères comme l'ictère catarrhal, ou chroniques comme les ictères chroniques simples, les cirrhoses biliaires, la lithiase biliaire.

Voici, au surplus, le tableau que nous avons dressé avec M. Gilbert de ces affections, et qui permettra de mieux comprendre la description sommaire que nous allons donner des types étudiés spécialement par nous :



FAMILLE BILIAIRE	Angiocholécystites aiguës.	*Catarrhales.*	Ictère des nouveau-nés.	
			Ictère spasmodique.	
			Ictère infectieux.	Ictère catarrhal simple.
				Ictère catarrhal prolongé.
				Ictère à rechutes.
			Angiocholite aiguë anictérique.	
		Suppuratives.	Angiocholite purulente.	
			Cholécystite purulente.	
			Angiocholécystite purulente.	
	Angiocholécystites chroniques.	*Catarrhales.*	Cholémie simple familiale.	
			Ictère chronique simple.	Forme pure.
				Ictère hépato-splénomégalique.
				Ictère hépatomégalique.
				Ictère splénomégalique.
			Angiocholite chronique anictérique.	
			Splénomégalie méta-ictérique.	
		Cirrhogènes.	Cirrhose hypertrophique biliaire.	1° Maladie de Hanot (cirrhose biliaire hépato-splénomégalique).
				2° Cirrhose biliaire splénomégalique ou hypersplénomégalique.
				3° Cirrhose biliaire hépatomégalique, microsplénique ou asplénomégalique.
			Cirrhose biliaire.	Cirrhose atrophique d'emblée.
				Cirrhose atrophique post-hypertrophique.
			Cirrhose biliaire avec obstruction calculeuse.	
		Lithogènes	Lithiase biliaire.	

La cholémie simple familiale.

(N°s 23, 25 à 28, 32, 33, 36 à 39, 47, 50, 54 à 58, 66 à 70, 73, 79, 82, 83, 85, 86, 96.)

La cholémie simple familiale est un état morbide d'une singulière importance et par sa fréquence, et par la multiplicité des désordres pathologiques qu'elle tient sous sa dépendance. Depuis plus de six ans nous en poursuivons l'étude approfondie avec M. Gilbert, et nous avons publié sur elle un nombre considérable de travaux; nous ne pouvons que très brièvement les résumer ici, nous réservant de revenir plus loin sur quelques points spéciaux.

Étiologie. — D'une extrême fréquence, la cholémie familiale est plus commune dans la clientèle urbaine qu'à l'hôpital, et c'est là surtout qu'il nous a été donné de l'étudier. Elle nous a paru plus répandue dans certaines races et notamment chez les Israélites. C'est une maladie familiale, héréditaire, et l'interrogatoire en révèle facilement les divers signes soit chez les ascendants, soit chez les collatéraux, soit chez les descendants. Elle remonte en général à la naissance ou tout au moins à de longues années en arrière, ayant tantôt débuté sans cause occasionnelle nette, tantôt et plus rarement à la suite d'une maladie intercurrente. Enfin l'enquête étiologique montre ses connexions étroites avec les autres affections composant la famille biliaire.

Symptomatologie. — Compatible souvent avec un état de santé apparente, la cholémie familiale constitue alors plus un tempérament qu'une maladie. D'autres fois elle entraîne une série de *symptômes secondaires* importants qui dominent le tableau clinique et sont à tort regardés comme primitifs (troubles dyspeptiques, neurasthéniques, hémorragies, etc.); ils constituent autant de signes révélateurs de la cholémie familiale. A côté d'eux nous avons décrit des *symptômes fondamentaux*, plus directement sous la dépendance de l'affection, qui permettent d'affirmer le diagnostic; enfin, fréquemment la recherche des *antécédents familiaux* peut aider à reconnaître l'affection.

I. — **Symptômes fondamentaux**. — Ils sont fournis par l'état de la peau, l'examen des urines, l'état du foie et de la rate, enfin l'état du sérum.

État de la peau. — Quatre ordres de modifications du côté de la peau peuvent traduire l'existence de la cholémie, les xanthodermies, les mélanodermies, le xanthelasma, les nævi artériels et capillaires.

1° *Xanthodermies.* — Le subictère est exceptionnel et il est inversement des cas où les téguments conservent une teinte normale (cholémies anictériques). Très fréquemment existe une xanthodermie spéciale, ictère particulier, léger et fruste, sans coloration des conjonctives; le teint est jaunet, jaunâtre, verdâtre, olivâtre, ou simplement mat; les malades ne sont pas considérés comme ictériques; mais on dit d'eux qu'ils ont le *teint bilieux*, on les prend aisément pour des créoles ou des orientaux; tantôt la xanthodermie est généralisée, tout en prédominant à la face, tantôt elle reste partielle et se

localise notamment à la paume des mains et à la plante des pieds (*ictère palmo-plantaire*).

2° *Mélanodermies*. — A côté des cas où s'observent ces diverses variétés de teint bilieux ou cholémique, il en est toute une série d'autres où la xanthodermie peut ou non faire défaut, mais où ce sont les mélanodermies qui viennent révéler la cholémie ; parmi ces pigmentations révélatrices nous avons signalé les nævi pigmentaires et notamment les grains de beauté, les taches de rousseur, les taches biliaires disséminées (anciennes taches hépatiques), les pigmentations périoculaires (lunette pigmentaire), le masque biliaire, le teint gris ou terreux du visage, la pigmentation du dos des mains, certaines pigmentations généralisées simulant la pigmentation addisonienne, etc.

3° *Xanthelasma*. — Le xanthelasma des paupières, quoique plus rare, constitue un signe révélateur important ; tout sujet porteur de xanthelasma doit désormais être considéré comme suspect de cholémie.

4° *Nævi capillaires et artériels*. — L'examen de la peau peut également montrer la présence de nævi capillaires ou artériels, dont depuis les travaux du professeur Bouchard, de MM. Gilbert et Herscher et de M. Claude on sait les rapports avec les troubles hépatiques.

Ainsi caractérisé par ces divers éléments, le *facies cholemique* peut souvent à lui seul entraîner le diagnostic.

État des urines. — L'acholurie pigmentaire est habituelle, du moins en ce qui concerne les pigments biliaires vrais ; d'où le nom d'*ictère acholurique simple* primitivement donné à l'affection ; en revanche, la recherche de l'urobilinurie est fréquemment positive, ainsi que le prouve une statistique que nous avons publiée avec M. Gilbert et d'après laquelle sur 50 sujets atteints de cholémie familiale, 25 avaient une urobilinurie notable, et 20 des traces légères mais nettes d'urobiline. L'acholurie apparente tient donc en grande partie à ce que les pigments biliaires contenus dans le sang sont en totalité transformés en urobiline au niveau du rein, transformation dont le mécanisme a été étudié par MM. Gilbert et Herscher dans leurs travaux sur l'origine rénale de l'urobiline. L'urobilinurie, à défaut de l'examen du sérum, peut par suite servir à dépister la cholémie.

L'examen des urines permet en outre de se rendre compte de l'état du *chimisme hépatique* tantôt normal, tantôt exagéré, tantôt diminué. Il est des cas relativement fréquents où existe une glycosurie digestive appréciable surtout marquée après le repas du soir et constituant un véritable *diabète par anhépatie*.

État du foie et de la rate. — Très souvent aucun de ces organes n'est modifié (*forme commune*). Dans un certain nombre de cas, le foie seul est hypertrophié, l'hypertrophie étant tantôt régulière, tantôt partielle (*forme hépatomégalique*). Dans d'autres faits, la rate seule est hypertrophiée (*forme splénomégalique*). Enfin, dans un dernier ordre de cas, le foie et la rate sont simultanément hypertrophiés (*forme hépato-splénomégalique*).

Cholemie. — L'examen du sérum, sans être nécessaire pour affirmer le diagnostic, permet de constater sa richesse plus ou moins grande en pigments biliaires; la cholémimètrie nous a montré que le *taux de la bilirubine contenue dans le sérum varie le plus souvent entre* 1/10 000 *et* 1/25 000, *étant égal en moyenne à* 1/17 000. Exceptionnellement, il peut être plus fort, atteignant 1/9000 dans les cas servant de transition entre la cholémie familiales et les ictères chroniques simples; exceptionnellement aussi il est plus faible, s'abaissant à 1/30 000 et 1/36 000, restant toutefois au-dessus de la moyenne physiologique (1/36 500). Ces derniers chiffres s'expliquent, dans certains cas, par l'action du *traitement*, dans d'autres par l'*intermittence de la cholémie*, dans d'autres encore par l'*insuffisance hépatique;* celle-ci existait nettement dans plusieurs de nos cas et l'*acholie pigmentaire* consécutive expliquait peut-être la faible proportion de bilirubine constatée.

II. **Symptômes secondaires.** — Ces symptômes dominent souvent le tableau clinique et nous ont permis de décrire des formes prurigineuse, dyspeptique, neurasthénique, rhumatismale, hémorragique, rénale, fébrile, etc.

Parmi les symptômes cutanés, l'un des plus communs est la *chair de poule*, due à une sensibilité particulière de la peau au froid; le *prurit* et surtout l'*urticaire* ne sont pas rares; les malades présentent une tendance particulière aux troubles cutanés (érythème polymorphe, érythème noueux, etc.); enfin la cholémie simple familiale prédispose aux *mélanodermies provoquées* de divers ordres.

Dans certains cas les *troubles dyspeptiques* dominent la scène et la *dyspepsie hyperpeptique* est très fréquente chez les malades, qu'on en observe les signes au complet, qu'on note seulement une exagération de l'appétit pouvant aller jusqu'à la voracité. On peut voir aussi survenir parfois des *hématémèses* abondantes de sang veineux (pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire), des *flux bilieux* accompagnés ou non de crises hépatalgiques ou splénalgiques.

Les *troubles intestinaux* sont fréquents; c'est ainsi que l'*entérite mucomembraneuse* est souvent observée, que la *constipation* existe dans la grande majorité des cas, qu'inversement il peut y avoir des *crises diarrhéiques* répétées, qu'enfin les *hémorroïdes* ne sont pas rares.

Nous avons souvent noté la coexistence avec des crises appendiculaires, et nous discutons en un autre chapitre de cet exposé les rapports de la cholémie familiale et de l'appendicite.

Les *troubles nerveux* sont de divers ordres : simple modification de l'état mental avec activité cérébrale souvent exagérée et avec tendance simultanée aux *idées noires* ou à l'*hypocondrie, neurasthénie* avérée, *mélancolie* intermittente ou continue; ces troubles du fonctionnement cérébral doivent être rapprochés des modifications de l'excitabilité neuro-musculaire, fréquentes dans la cholémie familiale, et que nous étudions ailleurs. On peut en outre noter de l'*impuissance génitale*, des *somnolences tenaces*, surtout digestives, des *migraines*, avec ou sans flux bilieux.

Les *symptômes rénaux* sont fréquemment caractérisés par l'existence, tant chez l'adulte que chez l'enfant, d'une *albuminurie intermittente* révélée souvent à l'occasion d'une maladie intercurrente (scarlatine, grippe, etc.); d'autres fois, il y a *albuminurie continue* ordinairement légère, mais pouvant atteindre un taux fort élevé, et permettant de poser la question de l'origine biliaire de certains cas de mal de Bright. Enfin, nous avons vu survenir chez plusieurs malades des crises d'*hémoglobinurie paroxystique*.

Un très grand nombre de malades se plaignent de *douleurs articulaires* : parfois il s'agit de *rhumatisme aigu*; plus souvent ce sont des *douleurs subaiguës* et *chroniques*, apparaissant fréquemment sous l'influence du froid et de la fatigue. Les sujets ont parfois aussi du rhumatisme chronique revêtant dans certains cas l'allure d'un *rhumatisme chronique fibreux* avec atrophie musculaire marquée, dans d'autres celle du *rhumatisme chronique déformant*.

L'interrogatoire et l'examen révèlent encore une *tendance spéciale aux hémorragies* (épistaxis, gingivorragies, ménorragies, purpura, etc.). Ainsi se constitue une véritable *forme hémorragique de la cholémie familiale*, comprenant bon nombre des faits jusqu'ici qualifiés d'*hémophilie*. Enfin, la cholémie familiale peut imposer une forme hémorragique aux maladies intercurrentes (tuberculose, pneumonie, etc.).

L'examen du cœur peut révéler soit l'existence de *souffles anorganiques*, soit celle de *souffles organiques* sans étiologie nette, et dus peut-être à une endocardite infectieuse et chronique d'origine biliaire.

Dans certains cas, on peut observer une *bradycardie* assez nette dont nous avons à maintes reprises, et notamment dans certains cas de cholémie familiale avec dépression mélancolique et hypothermie, établi les relations avec la cholémie, la bradycardie disparaissant en même temps que celle-ci diminuait. Enfin nous avons observé dans quelques cas des symptômes typiques d'*angine de poitrine*, rappelant parfois ceux de l'angine névritique, mais étant plus souvent le fait de la neurasthénie secondaire.

Souvent la température est normale, mais on note alors parfois *l'inversion thermique* ou la *monothermie*; d'autres fois, il existe de la fièvre se manifestant soit par des poussées vespérales, soit par des poussées matinales (*fièvre inverse*); la fièvre peut être très marquée et simuler des accès paludéens. On constate parfois inversement une température faiblement ou nettement hypothermique; il peut enfin y avoir alternance d'hypo et d'hyperthermie.

III. **Antécédents familiaux.** — L'interrogatoire du malade révèle que lui-même a déjà présenté antérieurement divers accidents passagers du côté des voies biliaires (ictère simple du nouveau-né, ictère émotif, ictère catarrhal, ictère lithiasique). On trouve chez les ascendants, les collatéraux ou les descendants ces mêmes manifestations, et soit les divers symptômes de la cholémie familiale, soit ceux d'affections biliaires plus accusées (cirrhoses biliaires, ictères chroniques simples, etc.).

Tels sont les éléments qui permettent de porter facilement le diagnostic de cholémie familiale; il peut être fait avec certitude en dehors de tout examen de sérum; nous avons à maintes reprises cité Napoléon Ier comme un exemple historique et fort net de cholémie familiale.

Évolution. — Extrêmement commune, la cholémie familiale est plus un tempérament qu'une maladie, et persiste indéfiniment si on ne la modifie pas par un traitement et surtout un régime appropriés. Ce qui frappe alors dans son évolution, c'est soit l'apparition ou la prédominance de certains *accidents secondaires* comme les hémorragies stomacales du pseudo-ulcère, comme les symptômes neurasthéniques, comme l'albuminurie, soit les caractères spéciaux que revêtent les *maladies intercurrentes*, soit l'allure particulière de la grossesse lorsqu'elle survient. Mlle Stein a bien mis en relief dans sa thèse le rôle de la cholémie familiale dans les accidents gravidiques (mélanodermies, albuminuries, vomissements bilieux, etc.). Elle peut aussi parfois entraîner secondairement des symptômes secondaires *d'insuffisance hépatique* tels qu'ils donnent lieu à un état particulier reconnaissable en clinique avec asthénie marquée, hypoazoturie, décoloration fréquente des matières, léger diabète et souvent anémie secondaire; cet état est justiciable du traitement de la cholémie familiale associé à l'opothérapie hépatique.

Enfin la cholémie familiale peut, si on ne la traite pas, évoluer vers une forme plus grave d'infection biliaire chronique, et il y a à cet égard toute une série de faits de transition. De même les maladies du foie apparaissent ordinairement sur le terrain de la cholémie familiale et nous avons récemment mis en lumière ses relations étiologiques avec les *cirrhoses alcooliques*, le *cancer primitif du foie*, les *kystes hydatiques du foie*.

Pathogénie. — La cholémie familiale est pour nous la manifestation clinique d'une infection des voies biliaires, minime il est vrai, mais susceptible de s'aggraver. Sans doute, si le type clinique nous paraît indiscutable, son anatomie pathologique est moins solidement établie et les recherches que nous poursuivons avec M. Gilbert pourront modifier cette conception. Toutefois, les lésions d'angiocholite nette constatée dans quelques cas que nous avons autopsiés et certains symptômes observés, tels que la fièvre, la facilité avec laquelle apparaissent des manifestations dues nettement à l'infection biliaire (flux bilieux avec fièvre et hépatalgie, ictère catarrhal intercurrent, lithiase biliaire, etc.) semblent prouver que l'infection des voies biliaires profondes existe dans la cholémie simple familiale non seulement comme complication, mais comme cause de l'affection. A l'origine de cette infection biliaire chronique légère, nous avons montré le rôle de la diathèse d'auto-infection.

Pour expliquer les multiples accidents que nous avons énumérés, nous avons invoqué le rôle : 1° de la *toxi-infection causale*, 2° de la *cholémie*,

3° du *trouble fonctionnel du foie*, 4° de l'*hypertension portale*, 5° des *infections glandulaires associées* (infections appendiculaire, pancréatique, etc.). Nous avons pu ainsi préciser souvent la signification des symptômes observés.

Traitement. — Nous avons préconisé avec M. Gilbert toute une série d'agents thérapeutiques variés visant les diverses causes que nous venons d'énumérer. Contre l'infection biliaire nous avons conseillé le calomel, les salicylates et la quinine ; contre la cholémie, les cures de lait écrémé et de képhir maigre, les cures d'eau d'Évian à domicile ou à la station ; contre les troubles fonctionnels du foie, l'opothérapie hépatique et l'opothérapie pancréatique, le bicarbonate de soude, l'arsenic, les eaux de Vichy, Vals, Carlsbad, la Bourboule, etc. ; contre l'hypertension portale enfin, les lavements chauds, les purgatifs, certaines cures thermales, le massage abdominal et surtout le massage direct du foie. Nous avons pu constater les bons effets de ces agents thérapeutiques joints au régime tant sur les symptômes d'ordre infectieux (disparition de la fièvre), que sur ceux liés à la cholémie (la cholémimétrie montre sa disparition progressive) au trouble fonctionnel du foie (disparition de la glycosurie digestive) ou à l'hypertension portale (cessation des hémorragies gastrique ou hémorroïdaire, diminution de la splénomégalie, etc.).

Les ictères chroniques simples.

(N° 23, 50, 61, 96, et *Thèse* de Rodocanachi[1].)

Les angiocholécystites chroniques simples comprennent trois variétés : la cholémie familiale, les ictères chroniques simples, les angiocholites anictériques. Nous avons récemment, avec le professeur Gilbert, fait une étude complète des ictères chroniques simples qui établissent une transition progressive entre la cholémie familiale et les cirrhoses biliaires. Un seul parmi eux avait été, avant nos travaux, l'objet d'une étude détaillée, l'ictère chronique splénomégalique, décrit par le professeur Hayem.

Les ictères chroniques simples sont soumis aux mêmes conditions étiologiques que les autres affections des voies biliaires, et l'on y retrouve en général l'*hérédité biliaire*. Leur début remonte presque toujours à de longues années en arrière, parfois même à la naissance.

Ils se caractérisent cliniquement tantôt par de l'*ictère* franc, tantôt par un simple *subictère*, mais toujours avec *imprégnation des conjonctives*. L'ictère est sujet à de fréquentes recrudescences. A cet ictère peuvent se surajouter des *mélanodermies* localisées ou généralisées (ictère noir), du *xanthelasma*, des *nævi artériels* et *capillaires*. Les *urines* sont en général choluriques dans les cas d'ictère franc, et acholuriques dans les cas de subictère. On

1. Rodocanachi. Des ictères chroniques simples, *Thèse* de Paris, 1903.

constate alors la présence d'une *urobilinurie* notable, qui, substituée à la cholurie, est, comme elle, révélatrice de la cholémie. Les urines sont ordinairement en quantité normale, parfois diminuées, parfois surabondantes. Leur examen révèle, en outre, soit un état fonctionnel du foie normal, peut-être même exagéré, soit plus rarement une insuffisance hépatique manifeste qui peut s'accompagner de *diabète*. Cet examen peut encore, par la constatation de l'*opsiurie*, mettre en lumière un *syndrome léger d'hypertension portale* complété souvent par la *splénomégalie*, par les *hémorragies gastro-intestinales*, par les *hémorroïdes*. *L'examen du sérum* permet toujours de constater une *cholémie* marquée ; le taux de la bilirubine répandue dans le sérum variant, d'après une statistique que nous avons récemment publiée, de 1/9200 à 1/3650 est égal en moyenne à 1/6700 ; souvent il est hors de proportion avec l'état de lo peau et des urines.

L'exploration du foie et de la rate donne des résultats variables. Tantôt les deux organes restent normaux (*forme pure*), tantôt la rate seule est hypertrophiée (*forme splénomégalique*), tantôt inversement le foie seul est hypertrophié (*forme hépatomégalique*), tantôt enfin les deux organes sont simultanément augmentés de volume (*forme hépato-splénomégalique*). La consistance du foie reste habituellement normale, et son hypertrophie n'entraîne que peu ou pas de déformation de l'abdomen. La rate au contraire est de consistance plus ferme et il en résulte parfois une légère déformation de la région splénique.

A ces symptômes s'en surajoutent d'autres portant sur les divers organes et superposables à ceux que nous avons décrits dans la cholémie familiale ou que nous décrirons à propos des cirrhoses biliaires (*dyspepsie hyperpeptique, flux bilieux, troubles neurasthéniques, hémorragies, rhumatisme*, etc.). Il peut y avoir des modifications de la température (*forme fébrile*) ; on note quelquefois des troubles du développement du sujet (*infantilisme ou gigantisme biliaire*). En dehors de lo cholémie, l'état du sang n'est pas très modifié ; le nombre des globules rouges est le plus souvent normal ou voisin de la normale, la leucocytose est peu marquée et inconstante, consistant, lorsqu'elle existe, en une légère polynucléose.

Une place à part doit être faite aux cas d'ictère chronique avec *goutte* ; nous en avons observé deux exemples typiques ; joints aux faits anciens de Murchison, à celui récemment publié par Lortat-Jacob et Sabaréanu, ils montrent le rôle possible des altérations hépatiques dans le développement de la goutte.

Diverses complications dues à l'infection biliaire, notamment la pleurésie, peuvent survenir.

L'évolution de ces ictères chroniques simples paraît indéfinie ; on peut toutefois les améliorer considérablement par un traitement approprié ; inversement, ils sont susceptibles de s'aggraver et d'évoluer vers la cirrhose biliaire.

Au point de vue *pathogénique*, ces ictères chroniques se lient étroite-

ment d'une part à la cholémie familiale, d'autre part aux cirrhoses biliaires, le taux moyen de la cholémie y est d'ailleurs intermédiaire entre celui de ces deux affections. Comme elles, ils ont vraisemblablement pour origine une infection biliaire ascendante. Cette infection amène des lésions d'angiocholite dont nous avons pu, grâce à certaines constatations anatomiques très significatives, saisir assez complètement le mode de production. On peut distinguer deux degrés dans ces lésions suivant qu'il y a *angiocholite pure embryonnaire* ou *scléreuse*, ou *angiocholite avec espace portite* secondaire. Ces lésions suffisent à expliquer par la gène de la circulation biliaire et par le trouble de la circulation portale une bonne partie des symptômes constatés; les autres s'expliquent par la viciation secondaire du fonctionnement hépatique, par la toxi-infection biliaire, ou par les auto-infections simultanées.

La pathogénie et la physiologie pathologique des ictères chroniques simples sont donc superposables à celles de la cholémie familiale et des cirrhoses biliaires et permettent de mieux comprendre encore les liens qui unissent, au double point de vue anatomique et clinique, les diverses affections composant la famille biliaire.

Les angiocholites chroniques anictériques.

(N° 61.)

Les angiocholites anictériques établissent, avec les ictères chroniques simples, la transition entre la cholémie familiale et les cirrhoses biliaires. Elles ont les mêmes antécédents familiaux que les ictères chroniques simples et, à l'ictère près, présentent les mêmes symptômes. Si l'ictère fait défaut, ou du moins l'ictère permanent, on peut néanmoins noter le plus souvent un *teint bilieux* ou *cholémique* plus ou moins marqué et les diverses *mélanodermies* révélatrices de la cholémie. Certains symptômes prennent ici, en raison de l'absence d'ictère, une importance plus grande; c'est ainsi que la *splénomégalie* peut être prise pour une splénomégalie primitive, que les *hématémèses* font aisément croire à l'ulcère stomacal (*pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire*), que la *fièvre* en impose souvent pour la tuberculose et le paludisme, que *l'origine biliaire d'une pleurésie intercurrente* peut être méconnue. Les *lésions* sont vraisemblablement les mêmes que dans les ictères chroniques simples; toutefois l'angiocholite paraît ici moins complètement oblitérante, et la perméabilité conservée des voies biliaires explique en partie l'absence d'ictère. La *pathogénie* de ces angiocholites chroniques anictériques est, sauf sur ce point, la même que celle des ictères chroniques simples.

L'absence d'ictère peut d'ailleurs s'observer non seulement dans les angiocholites chroniques, mais aussi dans les *angiocholites aiguës* et *subaiguës* comme nous en avons, en 1900, rapporté des exemples.

Dans l'un et l'autre cas, si la cholémie existe souvent, elle peut toutefois elle-même ne pas dépasser le taux physiologique. C'est que, quelque intime que soit la relation qui existe entre l'angiocholite, la cholémie et l'ictère, cette relation n'est toutefois pas absolue. Ces faits sont, à cet égard, à rapprocher de certains cas de cholémie familiale ou de cirrhoses biliaires où la cholémie et l'ictère font également défaut.

Les splénomégalies méta-ictériques.

(N[os] 23, 50, 64, 78, 81, 87 et *Thèse* de M[lle] Kalita[1].)

A côté des ictères splénomégaliques, se rangent des splénomégalies en apparence primitives et en réalité secondaires à une angiocholite actuellement latente, mais s'étant traduite à un moment donné par l'ictère ; nous avons donné avec M. Gilbert le nom de splénomégalie méta-ictérique à ce nouveau type morbide auquel M[lle] Kalita a consacré sa thèse.

Il s'agit de sujets, présentant en général des antécédents biliaires, héréditaires ou personnels, et ayant eu un *ictère* plus ou moins longtemps avant l'examen qui révèle la splénomégalie. Cet ictère, dans la majorité des cas, a été intense, et a duré plusieurs mois; puis, complètement remis en apparence, les sujets gardent une *splénomégalie* ordinairement latente, et qui n'est constatée qu'à l'occasion d'un autre symptôme (dyspepsie, hématémèses, albuminurie, etc.), et souvent alors considérée comme le phénomène principal. A ce moment, on peut constater, outre cette splénomégalie très variable et qui peut être considérable, une teinte pâle ou jaunâtre des téguments (*teint cholémique*) avec ou sans pigmentations surajoutées, des *urines légèrement urobiliniques*, un *sérum nettement cholémique* (du moins dans la majorité des cas; toutefois il n'y a quelquefois pas de cholémie pathologique, au moins momentanément ; dans un cas où, par deux fois, fut notée, il y a quatre ans, l'existence d'une cholémie assez accusée, deux dosages faits deux ans plus tard, à quelques jours d'intervalle, ont donné seulement les chiffres de 1/36 000 et 1/32 000. D'autres symptômes peuvent se rencontrer, superposables à ceux que l'on note dans la cholémie familiale et dans les diverses affections qui composent la famille biliaire (*dyspepsie, rhumatisme, albuminurie, neurasthénie*, etc.) Parmi eux, les *hémorragies gastro-intestinales* sont particulièrement importantes à signaler; elles donnent lieu à la symptomatologie du pseudo-ulcère stomacal et peuvent parfois être mortelles. Comme les hémorroïdes, auxquelles elles sont parfois associées, elles témoignent de l'existence de l'hypertension portale.

Cet ensemble de symptômes permet le diagnostic avec les autres splénomégalies et notamment l'anémie splénique et la maladie de Banti, d'ail-

1. Kalita (Mlle), Des splénomégalies méta-ictériques. *Thèse* de Paris, 1905.

leurs sujette à revision, la lymphadénie splénique, les tumeurs de la rate, les splénomégalies tuberculeuses, etc.

Les *lésions* constatées expliquent les symptômes observés. Dans un cas où la mort survint du fait des hématémèses dues à une varice stomacale rompue, le foie, quoique d'apparence normale et non hypertrophié, présentait des lésions angiocholitiques très nettes (fig. 1) et dans les espaces, du fait de l'épaississement du canal biliaire, la veine était particulièrement aplatie, et prenait le plus souvent une forme de croissant, témoignant de la compression exercée par le canal biliaire. Sur quelques points, l'angiocholite s'était compliquée d'espace portite totale et les voies sanguines, comme les voies biliaires, sous l'action du processus inflammatoire, s'étaient oblitérées.

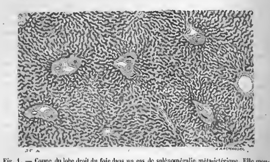


Fig. 1. — Coupe du lobe droit du foie dans un cas de splénomégalie méta-ictérique. Elle montre dans chaque espace porto-biliaire des altérations nettes, quoique légères, des fines voies biliaires ; leur paroi conjonctive est très épaissie, d'où rétrécissement considérable de la lumière du canal, bordé par un épithélium intact, d'où, également, compression des autres éléments de l'espace et notamment de la ramification portale ; les veines sus-hépatiques sont légèrement scléreuses. Le parenchyme est intact.

De l'hypertension portale réalisée avaient découlée la splénomégalie et les hématémèses. La splénomégalie était certainement la conséquence de la *congestion passive*, comme le prouvent et la rétrocession de la rate du fait des hématémèses, et les lésions anatomiques, et l'examen bactériologique qui a démontré l'infection du tissu hépatique et, au contraire, la stérilité de la pulpe splénique.

Les splénomégalies méta-ictériques sont donc bien sous la dépendance des lésions des voies biliaires. Celles-ci peuvent être interprétées, soit comme étant les *séquelles d'une angiocholite aiguë* ayant évolué à l'époque où a existé l'ictère, soit comme indiquant une *angiocholite chronique en évolution* ayant présenté lors de l'ictère une phase plus active. C'est cette dernière interprétation qui nous paraît la plus vraisemblable. Certains

caractères des lésions, notamment au niveau des gros canaux biliaires (fig. 2), l'examen bactériologique et les symptômes cliniques concordent pour en faire admettre l'existence.

L'angiocholite s'est accompagnée d'ictère initial ayant disparu secondairement, mais ce caractère mis à part, les splénomégalies méta-ictériques ne diffèrent pas de l'ictère chronique splénomégalique dans lequel l'ictère est permanent. On peut en rapprocher également certaines *splénomégalies antéictériques* où l'angiocholite a entraîné la splénomégalie antérieurement à

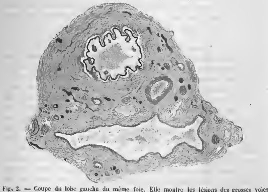


Fig. 2. — Coupe du lobe gauche du même foie. Elle montre les lésions des grosses voies biliaires, dont la paroi conjonctive est très épaissie, végétant à l'intérieur du canal, renfermant dans sa zone externe des vaisseaux nourriciers nombreux et apparents ; elle est doublée d'un épithélium prenant un aspect godronné, et sous lequel on voit, par place, une infiltration embryonnaire marquée ; les parois de la veine porte, partiellement comprimée par le canal biliaire, et celles de l'artère hépatique sont sensiblement normales.

l'ictère, et certaines *splenomégalies anictériques* où l'angiocholite évolue sans s'accompagner à aucun moment d'ictère. Toutes ces splénomégalies, rattachées les unes aux autres par des transitions, montrent la fréquence de l'origine biliaire des splénopathies et établissent le rôle considérable de l'hypertension portale dans leur production.

Les cirrhoses biliaires.

(Nos 8, 15, 23, 54, 35, 49, 50, 84, 88.)

Bien que, depuis le mémoire fondamental de Hanot en 1875, de nombreux travaux aient été consacrés aux cirrhoses biliaires, leur histoire était loin d'être achevée, lorsque, sur le conseil du professeur Gilbert, nous en avons repris l'étude d'ensemble. Nous avons groupé dans notre thèse l'en-

semble des constatations cliniques, anatomiques et expérimentales que nous avons pu faire sous la direction de notre maître; à trente observations personnelles ou inédites, dont neuf avec examen anatomique, nous en avons joint plus de cinquante autres choisies dans la littérature médicale parmi les plus démonstratives ; cet ensemble de documents nous a permis de défendre une conception des cirrhoses biliaires plus nette et plus précise que celle qui se dégageait des travaux parus jusqu'à ces dernières années ; nous avons pu entrevoir leurs causes, comprendre le mode de production de leurs lésions et de leurs symptômes, saisir les raisons de leur évolution. Depuis notre thèse nous avons poursuivi l'étude de ces cirrhoses et précisé, avec M. Gilbert, quelques nouveaux points de leur histoire.

Étiologie. — Comme la cholémie familiale et les ictères chroniques simples, les cirrhoses biliaires se développent chez des sujets héréditairement prédisposés, et une enquête minutieuse permet presque toujours de retrouver chez leurs parents ou collatéraux des signes d'affections des voies biliaires diverses (cholémie familiale, lithiase biliaire, cirrhose biliaire, etc.). Chez les malades eux-mêmes, on retrouve l'existence d'antécédents personnels biliaires (ictère passager antérieur, cholémie familiale, etc.). Ces *antécédents biliaires héréditaires ou personnels* montrent bien le rôle du terrain. Mais il faut aussi invoquer, soit comme cause adjuvante favorisant l'infection biliaire ascendante, soit comme cause directe, le rôle de certaines *maladies infectieuses*.

Si le paludisme, la syphilis, la tuberculose ne se retrouvent qu'exceptionnellement dans les antécédents des sujets, la fièvre typhoïde est plus fréquente, et nous avons dans quelques cas pu mettre en relief son rôle étiologique; on peut, à propos de ces faits, se demander si l'*hétéro-infection* nécessite les mêmes conditions de terrain que l'*auto-infection*, cause habituelle des cirrhoses biliaires; dans deux cas en effet, où la fièvre typhoïde semblait en cause, les antécédents biliaires familiaux ou personnels faisaient défaut.

Symptomatologie. — Après avoir analysé les *modes de début* des cirrhoses biliaires (par l'ictère, par les troubles gastro-intestinaux, par le gonflement du ventre, par la fièvre, etc.), en discutant surtout le début splénique apparent, nous avons longuement étudié dans notre thèse les divers symptômes de la *période d'état* des cirrhoses biliaires qui, à l'intensité près, se superposent à ceux que nous venons de décrire dans la cholémie familiale et les ictères chroniques simples. La cholémie y est toutefois beaucoup plus marquée; la teneur en bilirubine du sérum varie de 1/1240 à 1/8000: d'après onze faits récents où la cholémie fut dosée, le chiffre moyen de la bilirubine dans le sérum est de 1/3000 ; à cette cholémie intense correspond un ictère plus marqué, accompagné le plus souvent de cholurie, avec ou sans urobilinurie.

Les troubles objectifs du foie et de la rate, plus accusés que dans les autres affections biliaires, ont été précisés par nous. Nous avons surtout insisté sur l'*état du chimisme hépatique* et discuté à cet égard les résultats de la recherche de la glycosurie expérimentale, de l'azoturie, de la toxicité urinaire; le fonctionnement du foie est, d'après nos constatations, tantôt normal, tantôt insuffisant, tantôt exagéré, et nous avons pu donner des exemples démonstratifs d'*hyperfonctionnement hépatique* au cours des cirrhoses biliaires; après avoir signalé les variations quotidiennes, souvent très marquées, de la quantité d'urines émises, nous avons analysé les variations horaires de l'élimination urinaire au point de vue de sa quantité, de sa richesse en pigments biliaires et en urée, et nous avons décrit deux nouveaux signes urinaires : l'*opsiurie* et l'*inversion du rythme colorant des urines;* grâce à l'opsiurie, nous avons pu mettre en lumière l'existence d'un *syndrome d'hypertension portale* légère dans les cirrhoses biliaires, syndrome prouvé par l'existence simultanée de la splénomégalie, des hémorroïdes, des hémorragies gastro-intestinales. Nous avons, dans de nombreux cas, étudié les caractères des *variations leucocytaires*, consistant le plus souvent en une leucocytose avec polynucléose, exceptionnellement en une leucopénie avec prédominance des mononucléaires. Nous avons analysé les divers symptômes viscéraux que l'on peut observer (troubles digestifs, cardiovasculaires, nerveux, rénaux, etc.), et décrit spécialement les *déformations hippocratiques* des doigts dans les cirrhoses biliaires (voir plus loin); enfin nous avons montré, par quelques exemples frappants, l'influence des cirrhoses biliaires sur le développement, et l'*infantilisme* qui en résulte souvent. C'est ainsi qu'un de nos malades, âgé de seize ans, avait la taille et le poids de son frère âgé de onze ans et demi, et que ses parents affirmaient très nettement que l'enfant, ayant grandi normalement jusqu'au moment du début de l'affection hépatique, avait de ce jour cessé de pousser.

Formes et diagnostic. — La symptomatologie générale est la même dans toutes les cirrhoses biliaires; mais, suivant la prédominance des symptômes, suivant les caractères objectifs du foie et de la rate, suivant l'évolution, l'aspect clinique change suffisamment pour permettre d'isoler diverses formes de cirrhose biliaire. Nous avons été ainsi amené à décrire des types anatomo-cliniques de cirrhose biliaire et une série de modalités cliniques.

I. — **Types anatomo-cliniques.** — 1° *Cirrhose hypertrophique biliaire commune. Maladie de Hanot. Cirrhose biliaire hépato-splénomégalique.* Cette forme, qui est celle visée par Hanot dans ses descriptions, est caractérisée anatomiquement par une augmentation considérable du volume du foie (2200 à 4000 grammes), et une augmentation marquée quoique beaucoup moindre de la rate (qui atteint et dépasse rarement 1000 grammes). Bien qu'en réalité l'hypertrophie splénique soit proportionnellement supérieure à celle du foie, c'est l'hépatomégalie qui constitue le caractère clinique dominant, et donne à ce type son autonomie; la splénomégalie, signe

constant de la période d'état, reste objectivement moindre ou tout au plus parallèle. L'affection frappe surtout les adultes de vingt à trente ans, plus rarement les enfants et les vieillards. Le diagnostic de ce type doit se faire avec toutes les affections susceptibles d'entraîner une hypertrophie du foie avec ictère et splénomégalie, notamment avec certaines formes de syphilis hépatique.

2° *Cirrhose biliaire splénomégalique ou hypersplénomégalique* (Gilbert et Fournier). Ce type anatomo-clinique, que nous avons très complètement étudié, en en groupant vingt-cinq observations, est caractérisé principalement par un ictère chronique et une hypersplénomégalie. Le poids respectif des deux organes montre ici une hypertrophie de la rate le plus souvent beaucoup plus considérable que dans la maladie de Hanot (900 à 2300 grammes), et une hypertrophie hépatique bien moindre (1600 à 2800 grammes). La cirrhose biliaire hypersplénomégalique s'observe en général, non toujours, chez les jeunes sujets, d'où arrêt fréquent de la croissance. Cliniquement l'examen physique de l'abdomen montre une rate monstrueuse (25 à 30 centimètres et plus dans son grand axe) avec hépatomégalie modérée. L'hypertrophie de la rate n'est d'ailleurs nullement immuable et est, comme celle du foie, sujette à de nombreuses variations. Les erreurs de diagnostic sont ici possibles bien plus avec les affections de la rate qu'avec celles du foie; d'où la nécessité d'opposer cliniquement la cirrhose biliaire hypersplénomégalique à la maladie de Hanot.

3° *Cirrhose biliaire hepatomégalique, microsplénique ou asplénomégalique.* Cette cirrhose, étudiée pour la première fois par MM. Gilbert et Castaigne, plus rare que les précédentes, en diffère par l'absence complète de splénomégalie, qui peut rendre son diagnostic difficile avec les cirrhoses biliaires par obstruction et certains ictères chroniques.

4° *Cirrhose biliaire atrophique.* La cirrhose biliaire atrophique sans compression ni litbiase existe, mais est exceptionnelle. Tantôt l'atrophie succède à une phase d'hypertrophie (cirrhoses atrophiques post-hypertrophiques récemment étudiées par MM. Gilbert et Lipmann), tantôt elle paraît avoir été initiale. La marche est ordinairement plus rapide, mais la symptomatologie est semblable à celle des cirrhoses biliaires ordinaires.

II. — **Modalités cliniques.** — Nous avons décrit une série de modalités cliniques suivant l'âge (*cirrhoses biliaires du nouveau-né et de la première enfance, cirrhoses biliaires de la seconde enfance, cirrhoses biliaires des adultes, cirrhoses biliaires des vieillards*). Nous basant sur plusieurs faits, dont un particulièrement net observé chez un enfant des services de MM. Richardière et Guinon et dont nous avons pu faire l'autopsie, nous avons décrit brièvement des *cirrhoses biliaires anictériques* qui ne diffèrent d'ailleurs des cirrhoses biliaires ordinaires que par l'absence d'ictère (n° 35). Nous avons ensuite successivement étudié les *cirrhoses biliaires à forme fébrile*, dont nous avons publié un cas de près de cinq ans de durée, les *cirrhoses biliaires avec diabète*, les *cirrhoses biliaires avec lithiase*, enfin les *cirrhoses*

biliaires avec abcès (au cas purement anatomique de Sabourin, nous avons pu joindre un autre exemple remarquable que nous avons suivi dans le service du professeur Brissaud) (fig.5).



Fig. 5. — Cirrhose hypertrophique biliaire avec abcès ; en *a* abcès miliaires développés autour de l'espace porte, en *b* canal biliaire enflammé, en *c* et *d* ramifications de l'artère hépatique et de la veine porte relativement saines.

Marche et terminaisons. — Après avoir rappelé l'existence possible des *cirrhoses biliaires aiguës ou à marche rapide*, nous avons surtout insisté sur les *cirrhoses biliaires communes* dont l'évolution dure ordinairement plusieurs années, en décrivant l'allure que prennent les *maladies intercurrentes*, *pneumonie*, *érysipèle* notamment ; souvent, en effet, elles ont une terminaison heureuse, ce qui tient, semble-t-il, à l'absence ordinaire d'insuffisance hépatique dans ces cas ; nous avons de même, à propos de l'érysipèle, signalé après notre maître, M. Gilbert, le rôle des épistaxis comme cause de l'érysipèle, l'ulcération nasale due à l'épistaxis créant une porte d'entrée au streptocoque. Enfin, après avoir énuméré les modes de terminaison habituels des cirrhoses biliaires (ictère grave, maladies intercurrentes, hémorragies gastro-intestinales), nous avons brièvement étudié les *cirrhoses biliaires à évolution indéfinie*, dont nous avons observé quelques cas typiques, se rapprochant à cet égard des ictères chroniques simples.

Anatomie pathologique. — Nous avons d'abord analysé les *lésions macroscopiques* en montrant qu'il n'y a pas seulement hypertrophie du foie et de la rate, mais souvent aussi *hypertrophie de la plupart des organes* (pancréas, reins), c'est en partie sur ces constatations que nous nous sommes basés pour discuter l'action hypertrophiante de la cholémie ; nous avons également mis en relief la fréquence et l'importance de l'*adénomégalie*. Puis nous avons fait une longue étude microscopique des lésions du foie dans laquelle nous avons essayé de fixer les *caractères histologiques* de ces cirrhoses biliaires, en insistant d'une part sur les *altérations prédominantes des voies biliaires intra-hépatiques* (angiocholite canaliculaire, souvent oblitérante, avec néo-canalicules particulièrement abondants), d'autre part sur l'*intégrité de la cellule hépa-*

tique qui résiste, s'hypertrophie, et s'hyperplasie au moins dans la majorité des cas; il est toutefois certains cas où l'on peut constater des lésions cellulaires plus ou moins marquées. Nous avons suivi l'*évolution des lésions*; à l'angiocholite pure, embryonnaire ou scléreuse, qui caractérise les cas les plus simples, succède l'angiocholite avec espace-portite secondaire dans laquelle, on peut, suivant les cas, noter la prédominance des lésions embryonnaires ou des lésions scléreuses; enfin il peut y avoir espace-portite avec cirrhose qui réalise alors les divers aspects communément décrits; à ce stade, aux lésions des canaux biliaires sont associées des lésions vei-

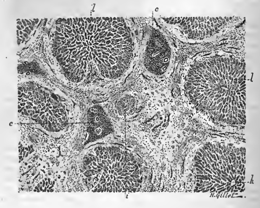


Fig. 4. — Cirrhose biliaire avec lésions angiocholitiques marquées.

. En *l*, lovules hépaliques dans lesquels la cellule hépatique est remarquablement conservée et où la veine sus-hépatique (*h*) est intacte. En *c*, deux canaux biliaires entourés d'un épais manchon embryonnaire. En d'autres points de la même coupe on voit les ramifications veineuses et artérielles bien moins atteintes que les canaux biliaires.

neuses et artérielles marquées, mais on peut souvent encore mettre en relief la prédominance des lésions d'angiocholite et de périangiocholite (fig. 4); fréquemment on note la tendance à l'oblitération des voies biliaires (angiocholite oblitérante); ces lésions, rapprochées de celles observées dans les cirrhoses biliaires avec lithiase et les cirrhoses avec abcès, qui leur sont à bien des égards superposables, montrent bien que l'*angiocholite est la lésion initiale*. Nous avons enfin étudié histologiquement la rate (en mettant en relief la

prédominance des altérations congestives), les ganglions, le pancréas (parfois atteint de cirrhose pancréatique), les reins ordinairement sains.

PATHOGÉNIE. — I. **Physiologie pathologique.** — L'ensemble des constatations cliniques et anatomiques que nous avons faites nous a permis de donner une explication satisfaisante de la plupart des symptômes des cirrhoses biliaires.

Après avoir montré le rôle à ce point de vue de l'état physique du foie, de la gêne de la circulation biliaire, de la gêne de la circulation portale, créant un syndrome ébauché de l'hypertension portale, de la gêne de la circulation de la veine cave inférieure, de la cholémie et de la toxi-infection, nous avons insisté sur l'état fonctionnel du foie : à l'hypertrophie et à l'hyperplasie cellulaires constatées anatomiquement (fig. 12) correspond un fonctionnement normal et même souvent exagéré de la cellule hépatique; l'*hyperhépatie* explique la production d'un certain nombre des symptômes des cirrhoses biliaires et leur longue évolution; il ne faut pas toutefois généraliser, car il est des faits de cirrhose biliaire avec insuffisance hépatique chronique.

II. **Origine infectieuee dee cirrhoses biliaires. Bactériologie.** — Après avoir rappelé les arguments cliniques et anatomiques qui militent en faveur de l'origine infectieuse des cirrhoses biliaires, nous avons groupé dix observations dans lesquelles les résultats de l'examen bactériologique furent positifs, dont quatre cas personnels; de ces *dix résultats positifs*, il résulte que l'on a trouvé divers microbes dont les deux principaux sont le colibacille d'une part, de l'autre un diplostreptocoque analogue ou identique à l'entérocoque de Thiercelin; il s'agit donc essentiellement de germes d'origine intestinale, et agents habituels d'auto-infection. Ces résultats sont toutefois insuffisants pour permettre une conclusion trop affirmative et il convient actuellement, dans des cas analogues, de chercher, à côté des microbes aérobies, les microbes anaérobies dont les travaux de MM. Gilbert et Lippmann ont montré toute l'importance en pathologie biliaire.

III. **Voies d'apport de l'infection.** — Après avoir discuté et rejeté l'hypothèse d'une *infection générale à prédominance hépato-splénique*, et celle récemment soutenue d'une *infection hépatique d'origine splénique*, nous nons sommes efforcé de défendre l'opinion émise par MM. Gilbert et Surmont d'après lesquels les *cirrhoses biliaires sont dues à une infection ascendante des voies biliaires par des germes venus de l'intestin*. Nous avons d'abord rappelé les arguments anatomiques, cliniques et bactériologiques qui viennent à l'appui de cette hypothèse; puis nous en avons invoqué d'autres tirés, d'une part, de la pathologie comparée et de l'étude des cirrhoses parasitaires; d'autre part, des recherches expérimentales sur les infections biliaires.

1° *Pathologie comparée. Cirrhoses parasitaires.* — Nous avons pu examiner neuf pièces de cirrhose biliaire distomateuse, dont six dues à l'obligeance de M. Cadiot (cirrhose du bœuf, du veau ou du mouton); nos

examens personnels ont concordé avec ceux publiés à la même époque par MM. Cornil et Petit qui ont mis en relief la transformation fibreuse presque complète de certains territoires hépatiques, l'endo et la périvascularite extrêmement accusées, la prolifération adénomateuse des canaux biliaires, l'existence au sein du tissu conjonctif néoformé de nombreux néo-canalicules biliaires (fig. 5). Toutefois, dans nos faits, la sclérose semblait moins

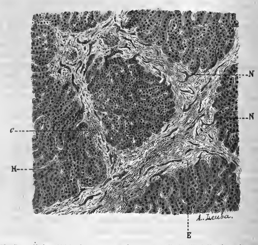


Fig. 5. — Cirrhose biliaire du veau avec nombreux néo-canalicules (N), infiltration embryonnaire marquée (C) et intégrité du pacochyme (H).

avancée. A propos de ces faits, nous avons montré que le caractère des lésions est avant tout celui des lésions inflammatoires microbiennes, et que le parasite joue surtout un rôle bactérifère, en même temps qu'en obstruant les voies biliaires, il favorise l'infection biliaire ascendante; nous avons également signalé les analogies que présente la systématisation de la sclérose avec celle des cirrhoses biliaires humaines (fig. 6); nous avons enfin insisté sur l'existence de lésions marquées des artères et des veines, alors que le processus anatomique est indiscutablement d'origine biliaire; ces faits de cirrhose parasitaire prouvent donc nettement la possibilité de lésions diffuses de l'espace porte à la suite d'affections primitives des voies biliaires.

2° *Expérimentation.* — Après avoir rappelé les quelques résultats obtenus

notamment par MM. Gilbert et Dominici qui ont pu produire partiellement des lésions comparables à celles qui caractérisent les cirrhoses biliaires, nous avons relaté dans notre Thèse un certain nombre d'expériences faites par nous, qui, si elles ne nous ont pas donné de résultats pleinement

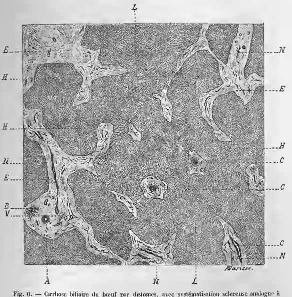


Fig. 6. — Cirrhose biliaire du bœuf par distomes, avec systématisation scléreuse analogue à celle des cirrhoses humaines. En C, canaux biliaires, le plus souvent oblitérés : néo-canalicules abondants (N). En B, amas embryonnaires. En V et en A, ramifications veineuses et artérielles entourées par le tissu de sclérose. Les veines sus-hépatiques (H) sont indemnes. Le tissu hépatique (E) est en dégénérescence graisseuse.

démonstratifs, nous ont permis de réaliser des *splénomégalies évidentes à la suite d'infection des voies biliaires* (dans un cas la rate avait le double, dans un autre le triple du volume qu'elle avait chez un animal témoin de même portée et de même poids); elles nous ont en outre montré la longue persistance possible de l'infection microbienne expérimentale de la vésicule avec ou sans obstruction initiale des voies biliaires, et, dans ces cas, le déve-

loppement de lésions plus ou moins marquées d'angiocholite chronique. Si incomplets que soient les résultats expérimentaux actuellement obtenus, ils permettent donc d'espérer qu'on pourra un jour prochain arriver à la réalisation expérimentale de cirrhoses biliaires spontanées nettement caractérisées.

IV. — **Rôle du terrain. Prédisposition héréditaire à l'infection biliaire.** — Après avoir établi que les cirrhoses biliaires sont la conséquence d'une infection biliaire ascendante due à des germes venus de l'intestin, nous avons montré que, le plus souvent, l'infection biliaire chronique ne se développe et ne devient cirrhogène que chez des sujets prédisposés. Nous avons rappelé alors la série des faits qui établissent la transition entre la cholémie familiale, les ictères splénomégaliques et les cirrhoses biliaires (en insistant sur les *cirrhoses biliaires familiales* dont nous avons pu grouper un certain nombre d'exemples); ces maladies ont une pathogénie biliaire commune, et les conséquences variées de l'infection biliaire chronique s'y expliquent d'une part par les conditions de résistance variable de chaque individu, d'autre part par la virulence plus ou moins grande des microbes agents de l'infection biliaire ascendante.

Si parfois, l'infection cirrhogène est une *hétéro-infection* (cirrhose biliaire éberthienne) elle est dans la règle une *auto-infection* due aux germes anaérobies ou aérobies autochtones. Celle-ci se développe à la faveur de la *diathèse d'auto-infection* que nous avons décrite. L'infection envahit les fines voies biliaires, et de cavitaire devient pariétale, puis interstitielle, déterminant des lésions embryonnaires ou scléreuses du canal biliaire, puis de tout l'espace porte.

La place des cirrhoses biliaires est donc, grâce à tous ces faits, nettement établie dans le cadre des infections biliaires chroniques, et ici se vérifie la loi, générale en matière de pathologie infectieuse, d'après laquelle le terrain intervient pour régler l'apparition, la marche et les conséquences anatomiques d'une infection.

Traitement. — Sans insister sur ce chapitre, nous avons montré, d'après quelques faits personnels, qu'un traitement médical approprié (le même que celui des infections biliaires chroniques), peut exercer une action très favorable sur l'évolution des cirrhoses biliaires. Toutefois, la guérison doit actuellement être considérée comme impossible, au moins à la période d'état de la maladie, à celle où le diagnostic est certain. Nous avons, à ce propos, discuté les résultats du traitement chirurgical, et conclu que ni le drainage des voies biliaires récemment préconisé, ni la splénectomie ne sont indiqués dans les cirrhoses biliaires constituées.

Splénomégalie dans les cirrhoses biliaires

(Nos 34, 50, 78, 81.)

Nous avons spécialement étudié les causes de la splénomégalie dans les cirrhoses biliaires, et diverses constatations cliniques, anatomiques et expérimentales nous ont permis de les entrevoir. Pour M. Gilbert et pour nous, outre le rôle possible de la cholémie chronique comme cause d'hypertrophies organiques diverses (foie, rate, reins, cœur, etc.), on doit invoquer celui de l'infection et surtout celui de la congestion passive dans la génèse de la splénomégalie.

La *congestion passive* est la principale raison de l'hypertrophie splénique. Cliniquement nous avons toujours pu observer dans les cirrhoses biliaires hypersplénomégaliques le syndrome de l'hypertension portale plus ou moins nettement réalisé. La tuméfaction splénique ne nous a pas paru immuable et nous l'avons vue notamment rétrocéder sous l'influence d'hémorragies gastro-intestinales abondantes. Anatomiquement nous avons constaté la prédominance des lésions congestives.

L'*infection* intervient également comme le prouvent les examens bactériologiques qui ont, au moment des poussées aiguës, révélé dans la rate la présence de microorganismes divers, notamment du coli-bacille. La facilité avec laquelle la rate réagit secondairement aux angiocholites, alors même qu'elles sont légères, le rapport chronologique souvent constaté entre le développement exagéré du foie (phénomène primitif) et la splénomégalie (phénomène secondaire) sont en faveur d'une infection directe de la rate par le foie; certains faits expérimentaux que nous avons plus haut relatés plaident également en ce sens. Reste à déterminer la voie que suit cette infection pour aller du foie à la rate. Nous avons défendu l'hypothèse émise par MM. Gilbert et Fournier, d'après laquelle l'infection se rendrait du foie à la rate par la veine splénique; nous avons rappelé à ce propos tous les arguments qui plaident en faveur de cette opinion et notamment l'existence d'une congestion passive de la rate au moment de la digestion, par stase dans la veine splénique; il est facile de comprendre que dans les cirrhoses biliaires, où la stase due à la congestion passive est marquée, des microorganismes mobiles, comme le colibacille, puissent cheminer à travers la veine porte jusqu'à la rate.

Ces quelques considérations suffisent à montrer le rôle que semblent jouer par leur association la congestion passive et l'infection; à cette double influence s'ajoute celle de la cholémie que nous avons également mise en lumière, et qui a été récemment invoquée à nouveau par MM. Rist et Ribadeau-Dumas. Ces causes et surtout la congestion passive peuvent se retrouver dans des infections biliaires moins prononcées où nous avons également étudié le mécanisme de la tuméfaction splénique (splénomégalies méta-ictériques, ictères splénomégaliques).

Le doigt hippocratique dans les cirrhoses biliaires.

(Nos 49, 50.)

Nous avons, M. Gilbert et moi, réuni un nombre assez considérable d'observations de déformations hippocratiques des doigts au cours des cirrhoses biliaires (40 observations dont 13 personnelles) qui nous ont permis de faire l'étude de ces déformations. Elles sont nettement en rapport avec l'affection hépatique, car les troubles respiratoires manquent ou sont insuffisants pour justifier la présence de ce trouble trophique. Il faut d'ailleurs, pour sa production, que la cirrhose soit de date ancienne; il manque ou n'est qu'ébauché dans les cas de date récente; ultérieurement, la cirrhose évoluant, la déformation peut s'accentuer davantage, et nous avons pu, dans deux cas, suivre nettement cette transformation.

Il s'agit, dans ces cas, d'un trouble trophique des parties molles, les lésions osseuses, étant minimes ou nulles; la radiographie dans un cas, dans un autre l'étude directe d'un doigt prélevé à l'autopsie nous l'ont montré nettement.

Deux éléments pathogéniques principaux sont susceptibles d intervenir : l'infection d'une part, la cholémie de l'autre; il est difficile de préciser quel est leur rôle respectif: il semble, toutefois, qu'un rôle important doit être attribué à la toxi-infection, et la coexistence fréquente de ces déformations avec des déformations articulaires, conséquences du rhumatisme biliaire, est en faveur de cette interprétation.

Cirrhose biliaire et ictère chronique post-typhiques.

(Nos 84, 95 et *Thèse* de Ch. Odon[1].)

On connait actuellement toute la série des lésions qui, avec ou sans fièvre typhoïde antérieure, résultent de l'action du bacille d'Eberth sur les voies biliaires. Elles peuvent servir d'exemple, et montrer les divers degrés des angiocholécystites microbiennes, tantôt simplement catarrhales, tantôt pyogènes, tantôt enfin lithogènes ou cirrhogènes. Pourtant, à l'inverse de la lithiase biliaire d'origine éberthienne, les cirrhoses biliaires dues à cette cause n'avaient pas retenu l'attention, bien que la fièvre typhoïde soit loin d'être rare dans les antécédents des sujets atteints de cirrhose biliaire.

Nous avons pu, avec M. Gilbert, réunir cinq observations dans lesquelles la fièvre typhoïde précède à plus ou moins long intervalle les premiers symptômes de la cirrhose biliaire ; par son intensité, elle constituait un antécédent important, parfois même le seul noté, et nous avons dit tous les arguments qui militaient en faveur du rôle du bacille d'Eberth dans ces cas ; dans un d'entre

1. Ch. Odon. La cirrhose biliaire d'origine éberthienne. *Thèse* de Paris, 1906

eux, le séro-diagnostic, pratiqué 10 ans après la fièvre typhoïde, a été nettement et fortement positif.

Ici, comme dans nos autres observations, la cirrhose ne s'est produite le plus souvent qu'à la faveur d'une prédisposition familiale ou personnelle. Pourtant celle-ci a paru parfois faire complètement défaut, notamment dans deux de ces faits, et nous avons pu, à leur propos, nous demander si l'hétéro-infection nécessitait les mêmes conditions de terrain que l'auto-infection, cause habituelle des cirrhoses biliaires.

De ces faits de cirrhose biliaire, nous avons récemment pu rapprocher un cas d'ictère chronique simple, apparu presque aussitôt après une fièvre typhoïde, et comparable à d'autres faits d'ictère chronique simple, également consécutifs à une fièvre typhoïde.

Pour ces cas, comme pour ceux de cirrhose biliaire, on peut se demander s'il y a eu hétéro-infection par le bacille d'Eberth, ou seulement auto-infection secondaire à la fièvre typhoïde. Dans l'une et l'autre hypothèse le rôle de la dothiénentérie n'en est pas moins important à retenir. Ces faits contribuent à bien établir que toutes les formes d'angiocholécystite peuvent être la conséquence directe ou indirecte de l'infection typhique.

Cirrhoses biliaires et lithiase.

(N° 50.)

Sans étudier en détail la cirrhose biliaire infectieuse avec obstruction, nous avons rappelé qu'il n'y a nullement lieu d'établir une dualité absolue entre les cirrhoses biliaires infectieuses spontanées et les cirrhoses biliaires avec obstruction calculeuse, surtout depuis qu'il est établi que « tout lithiasique est un infecté des voies biliaires » (Gilbert).

Nous avons montré qu'il existait des cas de transition entre ces deux formes, tels ceux que nous avons observés dans lesquels il y a simple coexistence de l'angiocholite cirrhogène et de la cholécystite lithogène ; tels, parmi ceux où il y a obstruction, ceux dans lesquels l'obstruction reste incomplète ; l'infection biliaire demeure alors atténuée et le type classique de la cirrhose hypertrophique biliaire peut être observé, nous en avons groupé plusieurs cas démonstratifs; au point de vue pathogénique, ces cirrhoses biliaires, associées à la lithiase beaucoup plus que provoquées par elles, relèvent d'ailleurs du même mécanisme que les cirrhoses biliaires communes. Lithiase et cirrhose dérivent en effet d'une même cause: infection ascendante des voies biliaires par des germes venus de l'intestin. Les notions que nous avons essayé de mettre en lumière dans notre thèse ont été récemment confirmés dans l'importante clinique que le professeur Debove a consacré à la lithiase comme cause de cirrhose biliaire hypertrophique.

Lithiase biliaire.

(Nos 39, 50, 51, 55, 62, 72, 86, 96.)

Nous avons, dans un grand nombre de nos publications sur les maladies biliaires, étudié avec M. Gilbert divers points de l'histoire de la lithiase biliaire. Nous avons notamment montré les liens qui l'unissent aux autres affections composant la famille biliaire et notamment à la cholémie familiale. Il est, en effet, constant de retrouver chez les lithiasiques les signes de la cholémie familiale ; quelques-uns d'entre eux font même partie de la symptomatologie habituelle de la lithiase (teint bilieux, dyspepsie, troubles nerveux, etc.). Nous avons établi la signification de cette association, traduisant l'existence d'une angiocholite intra-hépatique minime, associée à la cholécystite lithogène. L'observation clinique nous avait même paru établir que, chez les sujets atteints de lithiase, la cholémie était souvent plus marquée que chez ceux atteints seulement de cholémie simple familiale. C'est ce que la cholémimétrie nous a permis, de vérifier ; chez quatorze sujets atteints de lithiase évidente, mais sans obstruction prolongée du cholédoque, nous avons trouvé une proportion de bilirubine dans le sérum allant de 1/26700 à 1/7900, alors que dans la cholémie simple familiale sans lithiase, elle varie de 1/36000 à 1/9200. Aussi le chiffre moyen de la bilirubine contenue dans le sérum atteint-il 1/15000 au lieu de 1/17000. La cholémimétrie établit donc, de manière précise que, dans la cholémie familiale avec lithiase, la proportion de biliruhine contenue dans le sang est communément plus grande que lorsque la cholémie familiale existe seule. Rien ne permet de supposer que la cholémie ait été chez les sujets examinés d'emblée plus marquée, antérieurement à tout accident lithiasique. L'interrogatoire apprend que le teint jaune s'est accentué à la suite des crises de lithiase et ce sont au surplus les malades ayant eu des coliques hépatiques répétées qui présentent une cholémie relativement intense. Il y a donc lieu d'établir un rapport de cause à effet entre les crises lithiasiques et l'augmentation du degré de la cholémie. C'est que, même alors que les crises de colique hépatique ne créent pas d'obstruction définitive, elles entraînent temporairement un arrêt de la circulation biliaire qui facilite l'ascension des germes et peut exalter leur virulence. De ce fait, l'infection intra-hépatique est aggravée, des lésions d'angiocholite plus marquées en sont la conséquence, d'où une cholémie plus intense.

D'autres symptômes traduisent, d'ailleurs, dans la lithiase, l'existence de lésions intra-hépatiques. Et à côté de ceux relevant de la toxi-infection ou de la cholémie, il en est qui sont la conséquence de l'hypertension portale due à ces lésions. Nous avons pu établir avec M. Gilbert la fréquence des *hémorroïdes* dans la lithiase biliaire (17 cas sur 20, soit 85 pour 100). De même il n'est pas rare d'y observer des *hémorragies gastro-intestinales*, réa-

lisant le syndrome du *pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire*, ou simulant le cancer stomacal ou intestinal. La *splénomégalie* s'y rencontre fréquemment, soit temporaire au cours d'une crise de colique hépatique (et alors souvent accompagnée de *splénalgie*), soit permanente, et pouvant alors diminuer ou augmenter suivant qu'existent ou non des hémorragies gastriques ou hémorroïdaires.

Nous avons également pu vérifier l'existence de symptômes traduisant l'atteinte du *fonctionnement hépatique*, et notamment la fréquence du *diabète par anhépatie*.

Toutes ces constatations permettent donc de conclure que, dans la lithiase biliaire, tout ne se borne pas à la lésion vésiculaire; il y a simultanément une angiocholite intra-hépatique qui, antérieure aux premiers accidents lithiasiques, est secondairement aggravée par eux.

Angiocholite et cholécystite lithogène sont la conséquence d'une même cause, l'*auto-infection biliaire*, survenue sous l'influence d'une même prédisposition. Cette infection par les germes autochtones des voies biliaires, colibacille ou microbes anaérobies, a souvent été exaltée, quelques années avant les premiers accidents lithiasiques, du fait d'un *ictère catarrhal*, dont nous avons noté l'existence fréquente dans les antécédents des lithiasiques, et c'est de celui-ci que date vraisemblablement la formation des calculs. Dans d'autres cas, c'est la *fièvre typhoïde* antérieure qui, soit par le bacille d'Éberth, soit par les germes autochtones rendus plus virulents, doit être mise en cause. De toute façon, le rôle de l'infection sur un terrain prédisposé paraît bien net, et elle seule rend compte des multiples conséquences anatomiques et cliniques de la lithiase biliaire.

Cholécystite calculeuse. Perforation.
Présence de microbes anaérobies dans le pus.

(N° 2.)

Nous avons relaté avec M. Zuber une observation de cholécystite calculeuse chez une malade atteinte de lithiase biliaire (avec fièvre typhoïde ancienne); cette cholécystite fut suivie, du fait de la perforation de la vésicule, d'une péritonite localisée à pus fétide qui entraîna rapidement la mort. En dehors de divers points cliniques et anatomiques qui nous ont permis de rapprocher cette cholécystite perforante de certaines appendicites perforantes, l'intérêt de cette observation réside dans l'examen bactériologique du pus qui établit la prédominance des microbes anaérobies; cet examen se superposait donc à celui de nombreux pus d'appendicites, montrant ici comme là l'importance des microbes anaérobies, dont le rôle dans le microbisme normal et pathologique des voies biliaires a été récemmment démontré par MM. Gilbert et Lippmann.

Ictère simple du nouveau-né.

(Nos 45, 57, 89.)

La majorité des auteurs qui ont étudié l'ictère, dit idiopathique, du nouveau-né, ont conclu à son origine hémaphéique, sans faire toutefois d'examen méthodique du sérum. Aussi nous a-t-il paru utile de profiter des ressources du service de notre maître le professeur Hutinel, pour reprendre la question. Or, l'examen du sérum chez vingt nouveau-nés atteints d'ictère nous a toujours montré dans le sérum une forte proportion de pigments biliaires vrais, donnant une réaction de Gmelin très précoce et intense, plus marquée que celle du sérum de beaucoup d'ictériques adultes. La teinte jaune de la peau dans l'ictère des nouveau-nés est donc la conséquence de la présence des pigments biliaires dans le plasma sanguin, *il s'agit d'un ictère biliphéique.*

La recherche des pigments biliaires dans l'urine ne donne néanmoins, même par l'emploi de la réaction de Salkowski, que des résultats le plus souvent négatifs. La réaction de Hay est parfois légèrement positive, décelant vraisemblablement le passage des acides biliaires, mais le même phénomène s'observe chez le nouveau-né sous l'influence des causes les plus diverses.

L'acholurie à peu près constante s'explique probablement par un arrêt des pigments biliaires au niveau du rein, dû sans doute au fonctionnement encore imparfait du rein du nouveau-né; et si l'urobilinurie n'existe qu'exceptionnellement, c'est sans doute que le rein n'a pas encore acquis le pouvoir réducteur qu'il possède chez l'adulte; l'imperméabilité rénale du nouveau-né est d'ailleurs temporaire, car, dès le troisième mois, comme nous l'avons constaté, un ictère infectieux de moyenne intensité peut s'accompagner de cholurie manifeste.

La cause de l'ictère idiopathique du nouveau-né est difficile à fixer. Peut-être s'agit-il simplement de l'exagération de la cholémie physiologique que nous étudions d'autre part. Nous sommes toutefois porté à penser, en nous basant sur divers arguments étiologiques et cliniques, que cet ictère frappant surtout les nouveau-nés débiles, indique un léger degré d'infection des voies biliaires se produisant facilement dans les jours qui suivent la naissance.

Nous avons pu récemment préciser la proportion de bilirubine que contient le sérum dans ces cas. La cholémimétrie a été pratiquée sur neuf nouveau-nés ictériques du 2e au 14e jour après leur naissance, et a montré une cholémie très accusée, puisque la *proportion de bilirubine a varié de 1/500 à 1/2100*, ne descendant qu'une seule fois à ce dernier chiffre. La cholémie devient moins intense lorsque l'ictère diminue; elle peut revenir au taux physiologique lorsque la peau a repris sa teinte normale; néanmoins, dans un cas, elle était encore relativement accusée plus d'un mois après la naissance,

alors que toute trace d'ictère cutané avait depuis longtemps disparu. Pareille dissociation entre l'ictère et la cholémie se rencontre d'ailleurs chez l'adulte.

La cholémie atteint, dans l'ictère du nouveau-né, le taux le plus élevé que nous ayons rencontré, car, dans trois cas au moins, elle a été supérieure à 1/900, chiffre qui exprime le maximum trouvé jusqu'à présent chez les ictériques adultes.

Toutefois, comme nous l'avons fait remarquer avec M. Gilbert, la quantité totale de bilirubine répandue dans l'organisme reste assez faible. Les neuf cas observés dans des conditions semblables donnent *une proportion moyenne de bilirubine dans le sérum égale à 1/1000*. Or, en tenant compte du poids des enfants examinés (2 kil. 500 environ), on voit que la masse du sang est à peine égale à 150 grammes en moyenne, la quantité totale de bilirubine qu'il contient est donc le plus souvent inférieure à 10 centigrammes et peut être évaluée approximativement à 7 centigr. 5, soit 25 milligrammes par kilogramme du poids corporel de l'enfant; ainsi calculée par rapport au poids du corps, la quantité de bilirubine est ici moitié moins forte qu'elle ne l'est chez un adulte de 60 kilogrammes, dont le sérum renferme la même proportion de bilirubine (1/1000).

Outre cette raison qui explique par la faible masse du sang l'intensité apparente de la cholémie, on peut invoquer l'exagération relative de la fonction biliaire résultant de l'importance plus grande du foie du nouveau-né (représentant 1/25 du poids du corps au lieu de 1/34, chiffre de l'adulte).

Flux bilieux et vomissements périodiques.

(N° 54.)

Parmi les symptômes qui peuvent révéler la cholémie familiale, l'un des plus significatifs est l'existence de flux bilieux. Ces flux bilieux peuvent survenir à l'état isolé, sans autres symptômes concomitants. Il s'agit ordinairement de vomissements bilieux, parfois aussi de flux bilieux intestinaux. Ils apparaissent à dates irrégulières, ou d'autres fois sont périodiques. Lorsqu'il s'agit de vomissements bilieux, on note parfois la décoloration temporaire des matières fécales.

A côté des *flux bilieux simples*, on peut en observer qui s'accompagnent de phénomènes précurseurs dont le plus important est la migraine (*migraines avec flux bilieux*); un autre type clinique est caractérisé par la coexistence des flux bilieux avec des *douleurs abdominales* plus ou moins violentes, *hépatalgiques* ou *splénalgiques*, et avec des phénomènes généraux fébriles qui peuvent être fort intenses. Ainsi constitués, les flux bilieux forment un véritable syndrome et réalisent parfois le tableau des vomissements périodiques ou cycliques de l'enfance, dont l'étiologie est encore mal précisée et que, d'après nos observations, nous considérons avec M. Gilbert comme le plus souvent

d'origine hépatique. Notre opinion a d'ailleurs été récemment confirmée, dans une discussion à la Société de Pédiatrie, par M. Richardière. Leur coexistence relativement fréquente avec l'appendicite n'est nullement en opposition avec celle-ci, cette affection se développant sur le même terrain que la cholémie familiale.

Le rôle du foie dans leur production est prouvé par l'existence, antérieure aux flux bilieux, de divers signes révélateurs de la cholémie familiale, par la présence d'autres symptômes associés aux flux bilieux et notamment par l'hépatalgie ou la splénalgie, enfin, par le degré, souvent, assez marqué, de la cholémie révélée par l'examen du sérum. Il est donc impossible de nier leur relation étiologique étroite avec la cholémie familiale, et les autres affections biliaires. Nous les avons, au point de vue de leur physiologie pathologique, considérés comme étant souvent un symptôme favorable, un phénomène défensif grâce auquel la bile formée en excès est rejetée au dehors, cette chasse biliaire facilitant en outre la désinfection de l'arbre biliaire.

La néphrite biliaire.

(N°s 17, 30 et *Thèse* de Duchesne[1].)

Parmi les complications des angiocholites microbiennes, une place importante doit être faite aux lésions du rein. Nous avons, à deux reprises, étudié celles-ci avec notre maître le professeur Gilbert. Plusieurs faits suivis par nous nous ont en effet montré la possibilité de *néphrites graves* à la suite d'angiocholites aiguës; c'est ainsi que dans un cas d'angiocholite suppurée anictérique, il y eut une albuminurie massive atteignant 20 et 30 grammes par vingt-quatre heures, qui disparut presque complètement sous l'influence du drainage vésiculaire opératoire. Mais, à côté de ces déterminations graves, il peut y avoir des complications rénales plus légères, telles que les *albuminuries intermittentes* ou *continues* que nous avons notées dans la cholémie familiale. Au nombre des complications des angiocholites aiguës ou chroniques, suppurées ou non, accompagnées ou non de lithiase, avec ou sans ictère, il convient donc de compter la néphrite biliaire distincte de l'albuminurie due à l'ictère. Ce n'est pas, en effet, la cholémie qui ici semble produire la néphrite, et celle-ci peut se rencontrer dans des angiocholites anictériques, où la cholémie fait défaut; pour nous, ces néphrites biliaires légères ou graves sont d'origine toxi-infectieuse, et c'est l'infection biliaire qui en est le point de départ. Elles jouent en pathologie un rôle beaucoup plus considérable qu'on ne le croit généralement, et certains faits observés par nous prouvent que de nombreux cas classés sous l'étiquette de mal de Bright ont en réalité une origine biliaire. Les infections biliaires peuvent, à

1. Duchesne. La forme rénale de l'ictère acholurique simple. *Thèse* de Paris, 1900.

ce point de vue comme à beaucoup d'autres, être rapprochées des infections appendiculaires et des autres auto-infections digestives; M. Castaigne a récemment d'ailleurs développé à nouveau ce rôle capital des auto-infections dans l'étiologie des néphrites.

Les néphrites avec albuminurie ne sont pas les seules conséquences de l'infection biliaire du côté du rein, et à plusieurs reprises nous avons constaté l'apparition de crises d'*hémoglobinurie paroxystique* chez des cholémiques, tantôt sans lésion rénale antérieure, tantôt coexistant avec une crise de colique néphrétique.

Les pleurésies biliaires.

(N°s 42, 55 et *Thèse* de Carlet[1].)

Parmi les complications à distance que peuvent entraîner les infections biliaires aiguës ou chroniques, la pleurésie doit occuper une place importante, et nous en avons rapporté, M. Gilbert et moi, quelques observations démonstratives. Ces pleurésies se rencontrent dans toutes les variétés d'infections biliaires. Les angiocholécystites aiguës catarrhales en sont parfois la cause; c'est ainsi que nous avons constaté cette complication dans l'ictère catarrhal, soit pendant l'évolution même de celui-ci, soit alors qu'il est en apparence terminé (*pleurésies para-ictériques* et *pleurésies méta-ictériques*). Les conditions étiologiques de ces pleurésies, leur siège ordinaire à droite, le caractère bilieux de l'épanchement, les résultats négatifs de l'inoculation au cobaye permettent de les séparer des pleurésies tuberculeuses. Dans les angiocholécystites aiguës suppuratives, les complications pleurales, quoique rarement signalées, existent et présentent divers degrés de gravité, en relation avec l'infection biliaire causale, qu'il y ait ou non obstruction calculeuse favorisant la suppuration des voies biliaires. Tantôt la pleurésie survient sans aucune effraction du diaphragme, tantôt elle résulte d'une inoculation directe de la plèvre à travers le diaphragme perforé. La pleurésie peut enfin s'observer au cours des angiocholécystites chroniques simples, lithogènes ou cirrhogènes; nous l'avons notée dans la cholémie simple familiale, l'ictère chronique simple, la cirrhose biliaire; c'est ordinairement une pleurésie sèche, exceptionnellement une pleurésie avec épanchement. Enfin nous en avons rencontré plusieurs cas survenus dans la lithiase biliaire, à la suite d'une crise de colique hépatique.

Au point de vue pathogénique, ces pleurésies, que nous avons rapprochées des pleurésies appendiculaires décrites par le professeur Dieulafoy, paraissent, comme elles, de gravité différente, suivant la gravité de l'infection causale; comme elles, elles siègent le plus souvent à droite. Si, dans certains cas, l'on peut invoquer une propagation par voie sanguine, il semble que, plus

1. Carlet. Les pleurésies biliaires. *Thèse* de Paris, 1901.

souvent, elles résultent d'une propagation plus directe par voie lymphatique à travers le diaphragme. La pathogénie de ces pleurésies est donc analogue à celle invoquée par MM. Gilbert et Garnier pour expliquer la symphise péricardo-périhépatique et l'apparition de pleurésies ou de péricardites au cours des pyopérihépatites. Dans un dernier ordre de faits, elles résultent d'une inoculation directe par effraction.

Quelle que soit d'ailleurs la pathogénie de ces pleurésies biliaires, elles représentent un groupe important de pleurésies non tuberculeuses qui vient s'ajouter à celles déjà connues (pleurésies pneumococciques, pleurésies typhoïdiques, pleurésies rhumatismales, etc.). Toutefois toute pleurésie survenant au cours d'une infection biliaire n'est pas nécessairement indépendante de la tuberculose; la colique hépatique notamment peut agir à la façon d'un traumatisme, et favoriser, ainsi que nous l'avons établi, l'éclosion d'une pleurésie tuberculeuse.

Fièvre biliaire.

(Nos 15, 16, 39, 50, 58, 90, 96)

L'étude de la fièvre dans les infections biliaires aiguës et chroniques nous a permis d'y constater avec une fréquence particulière l'*inversion thermique* avec hyperthermie, avec hypothermie, ou avec alternance d'hypo et d'hyperthermie.

Nous avons rencontré aussi, dans plusieurs cas, la *monothermie* faisant suite à l'inversion thermique, la précédant, ou enfin existant à l'état isolé.

Enfin, dans plusieurs cas nous avons observé des accès de fièvre intermittente hépatique typiques, considérés comme des accès de fièvre palustre, alors que l'interrogatoire et l'examen permettaient de rattacher à l'infection biliaire ces accès fébriles. Il y a donc un *pseudo-paludisme* d'origine biliaire qu'il importe de savoir reconnaître et que nous devons avec M. Gilbert étudier prochainement plus complètement.

Rhumatisme biliaire.

(Nos 39, 49, 50, 58, 71.)

Nous avons, à diverses reprises, observé des faits montrant le rôle des infections biliaires aiguës et chroniques dans la production des diverses formes de rhumatisme.

Le *rhumatisme articulaire aigu* peut leur être consécutif, comme nous l'avons établi par un ensemble d'arguments cliniques, anatomiques et bactériologiques (voir plus loin).

Plus souvent il s'agit de *rhumatisme subaigu* ou *chronique*, caractérisé par de simples arthralgies ou des myalgies.

Enfin il est des cas de rhumatisme biliaire revêtant soit l'allure du *rhumatisme chronique fibreux* avec atrophie musculaire marquée, soit celle du *rhumatisme chronique déformant*. Et ces faits contribuent à établir l'origine infectieuse du rhumatisme chronique.

Le rhumatisme à porte d'entrée biliaire peut donc être assez souvent rencontré et mérite de prendre une place importante parmi les rhumatismes infectieux.

Angine de poitrine biliaire.

(N° 72.)

Parmi les causes toxi-infectieuses de l'angine de poitrine, une place doit être faite aux infections biliaires, au cours desquelles on peut voir survenir un syndrome angineux typique. Les affections des voies biliaires qui peuvent lui donner naissance sont très variables. Nous l'avons, avec M. Gilbert, rencontré dans certains cas d'angiocholite fébrile traduisant une infection biliaire accusée, et également dans des cas où l'infection biliaire reste légère, comme bon nombre de cas de cholémie simple familiale et certains faits de lithiase biliaire. Nous l'avons enfin vu apparaître dans un cas de cirrhose biliaire. L'angine de poitrine peut avoir tous les caractères de l'angine grave et rappeler celle que l'on a si souvent attribuée à la sténose coronarienne, et qui semble due en réalité à la névrite urémique du plexus cardiaque (Gilbert et Garnier). Elle peut être légère, et s'accompagner de symptômes d'ordre névropathique, liée alors moins à l'affection biliaire qu'à la neurasthénie biliaire secondaire; même dans ces cas, les symptômes peuvent être assez intenses pour faire croire à tort à une angine organique. Le rôle de la toxi-infection biliaire peut être rapproché de celui de certaines infections générales, telles que la grippe et le paludisme, souvent incriminées dans la production de l'angine de poitrine.

Dyspepsie biliaire.

(N° 36, 50, 58.)

Dans nos études sur les cirrhoses biliaires où sur la cholémie simple familiale, nous avons à maintes reprises analysé, avec le professeur Gilbert, les caractères des troubles dyspeptiques présentés par nos malades. Les symptômes subjectifs, la recherche de l'état du chimisme gastrique nous ont montré la symptomatologie habituelle de la *dyspepsie hyperpeptique*, constatation qui concorde avec celle du professeur Hayem dans les cirrhoses

biliaires. De l'analyse des faits et de l'enquête étiologique, nous avons conclu que, dans tous ces cas, la dyspepsie était secondaire à l'affection biliaire (dyspepsie biliaire).

Quant au mécanisme suivant lequel se produit la dyspepsie, nous n'avons pu le préciser. Est-ce la présence de la bile qui exerce directement une action sur la muqueuse gastrique? ou bien n'est-ce pas par son action sur le système nerveux que la cholémie provoquerait le trouble dyspeptique? Faut-il incriminer la toxi-infection dépendant de l'existence même de l'angiocholite, agissant soit sur le système nerveux, soit directement sur l'estomac? Ne peut-on se demander encore si, dans les cirrhoses biliaires, dans la cholémie familiale et dans tous les états s'accompagnant de cholémie chronique, la fréquence de la dyspepsie hyperpeptique ne serait pas, du fait de la cholémie, due à l'hyperplasie de la muqueuse s'accompagnant d'un fonctionnement excessif? Seules des recherches anatomiques et expérimentales, que nous comptons entreprendre, permettront d'élucider cette question pathogénique.

Neurasthénie biliaire.

(N° 70.)

Nous avons observé un grand nombre de cas de neurasthénie, qualifiés de neurasthénie gastrique ou de neurasthénie primitive, et dont nous avons pu, avec M. Gilbert, mettre en relief l'origine biliaire.

Il s'agit en effet de malades atteints de cholémie familiale ou d'une autre des affections de la famille biliaire et présentant des antécédents héréditaires à la fois biliaires et névropathiques. La neurasthénie se traduit chez ces malades par une *lassitude* presque constante, une *incapacité de travail* parfois absolue, une *aboulie* plus ou moins complète, elle s'accompagne souvent de *migraine* et notamment de migraine ophtalmique, de *somnolences*, de névralgies diverses, parfois même d'*impuissance génitale*. Elle affecte en outre une allure assez spéciale du fait de la tendance à la tristesse, souvent marquée, qui en fait une *neurasthénie à forme mélancolique*. Les malades ont également des troubles dyspeptiques, sont sujets à la constipation, à l'entérite membraneuse, aux douleurs articulaires, etc. Ils ont souvent le teint cholémique, avec ou sans pigmentations surajoutées, ils présentent parfois des troubles objectifs du côté du foie et de la rate, ils ont en général de l'urobilinurie; enfin, l'examen du sang montre chez eux une cholémie plus ou moins marquée. On peut donc facilement reconnaître, pour peu qu'on pense à en rechercher les signes, l'existence d'une affection biliaire. et l'interrogatoire montre que celle-ci est bien antérieure aux premiers symptômes nerveux.

Il est par suite vraisemblable que, jointe à la prédisposition nerveuse du sujet, elle joue un rôle capital dans la production de la neurasthénie.

L'origine biliaire de la mélancolie.

(N° 71.)

La nature de la mélancolie reste encore obscure, malgré les très nombreux travaux qui lui ont été consacrés. Séparée de la neurasthénie et des états mélancoliques secondaires, elle est en général considérée comme une maladie autonome, mais d'origine le plus souvent indéterminée. Or, les recherches que nous avons poursuivies avec MM. Gilbert et Cololian sur plus de cinquante cas de mélancolie, tant en ville qu'à l'hôpital, ont établi que celle-ci est bien souvent liée à une affection des voies biliaires entraînant la cholémie.

L'enquête étiologique, lorsqu'elle est possible, peut révéler, tant chez le malade que chez ses ascendants, l'existence d'antécédents biliaires.

L'examen clinique montre, en même temps que les symptômes de la mélancolie (*mélancolie hypocondriaque*, *mélancolie anxieuse*, *mélancolie stupide*, *mélancolie intermittente*, *etc.*), des symptômes nombreux dus à la cholémie familiale et dont quelques-uns avaient déjà frappé les observateurs. Le facies est souvent pâle, mat ou jaune, les pigmentations sont fréquentes, les phénomènes dyspeptiques et la constipation sont habituels; la bradycardie n'est pas rare, les urines sont fréquemment urobilinuriques et quelquefois choluriques ; si l'on recherche l'état du sérum, il est ordinairement assez riche en pigments biliaires. Dans un cas de mélancolie anxieuse observé par nous, la malade, dont la cholémie était évidente (la proportion de bilirubine contenue dans le sérum était égale à 1/15000), mourut en hépatique, dans le coma hypothermique, et l'examen histologique du foie montra des lésions très prononcées des voies biliaires et du parenchyme hépatique (angiocholite chronique avec espace portite et stéatose périportale accusée).

Le rôle des affections des voies biliaires dans la production des troubles mentaux de la mélancolie nous semble donc fort important, et de nature à guider le traitement, visant à la fois la maladie biliaire causale, et l'état nerveux.

II. — Maladies du foie.

Le terrain hépatique.

(N[os] 70, 82, 85.)

Depuis longtemps, il est reconnu que dans le développement des affections du foie interviennent, outre la cause qui détermine la maladie, d'autres conditions étiologiques agissant comme causes prédisposantes. C'est ainsi que tout alcoolique ne devient pas cirrhotique, et que, malgré de nombreuses causes de contamination, les kystes hydatiques du foie restent dans nos pays une affection assez rare.

De même qu'il existe un *terrain biliaire*, il existe donc un *terrain hépatique*. Et c'est seulement depuis les travaux qui nous ont permis, ainsi qu'au professeur Gilbert, de préciser la nature du terrain biliaire que nous avons abordé avec fruit l'étude du terrain hépatique.

Grâce à la notion de la cholémie familiale, nous avons pu reprendre l'étude étiologique des affections du foie proprement dites et constater qu'elles se développent elles-mêmes sur le terrain de la cholémie familiale, et non chez tous les sujets.

Les *cirrhoses alcooliques* et le *cancer primitif du foie* surviennent surtout chez des sujets ainsi prédisposés; il en est de même, dans nos pays du moins, des *kystes hydatiques du foie.*

Toutes ces constatations concordent pour faire admettre l'existence d'un terrain hépatique. Et grâce à elles on comprend mieux la coexistence possible de ces diverses affections chez un même sujet.

Au kyste hydatique notamment s'associent parfois cirrhose biliaire, cirrhose alcoolique, lithiase biliaire, cancer. Toutes ces affections se développant sur le même terrain, il est naturel qu'on les observe parfois simultanément, et leur coexistence chez un même malade est un argument de plus en faveur de ce rôle du terrain hépatique.

La stéatose hépatique latente des alcooliques.

(N° 52 et *Thèse* de M[me] Gambaroff [1].)

Il est un grand nombre de sujets, buveurs d'habitude, qui, quoiqu'en état de santé apparente, ont leur foie atteint de stéatose. C'est cet état que, M. Gilbert et moi, nous avons décrit sous le nom de stéatose hépatique latente.

1. M[me] S. Gambaroff. La stéatose hépatique latente des alcooliques. *Thèse* de Paris, 1905.

Il se caractérise cliniquement par une hépatomégalie de volume variable, indolente, sans augmentation de la consistance de l'organe, et sans déformation consécutive de l'abdomen. Même dans l'état de santé, on peut constater quelques légers troubles du chimisme hépatique (glycosurie digestive, hypoazoturie, etc.) ou noter, à plus ou moins longs intervalles, la production d'hémorragies (épistaxis, métrorragies, etc.).

L'importance de cette stéatose latente résulte de ce que, s'observant fréquemment chez des sujets jeunes, elle constitue la tare souvent cachée qui aggrave le pronostic de maladies en apparence bénignes. La pneumonie évoluerait normalement sans cette cause d'aggravation, car le cœur et les vaisseaux sont en général sains. Du fait de cette lésion hépatique, elle est, chez eux comme chez certains sujets atteints de cirrhose graisseuse latente ou de cirrhose commune, fréquemment mortelle ; dans les cas où elle guérit, elle présente une évolution traînante avec des complications variées. Il en est de même des autres maladies intercurrentes, souvent plus graves chez ces sujets que chez des hépatiques avérés, dont, malgré la maladie du foie, le fonctionnement hépatique reste normal. Le rôle de l'altération hépatique dans la production des accidents mortels n'est pas douteux, et l'on peut dire que *les malades meurent non de leur maladie du foie, mais à cause de leur maladie du foie.*

Il s'en faut d'ailleurs que toujours l'évolution soit fatale, et à côté de ces faits où la mort survient à l'occasion d'une maladie intercurrente, à côté de ceux qui, peut-être, évoluent vers la cirrhose hypertrophique graisseuse, on conçoit qu'il y en ait nombre d'autres dans lesquels, le malade cessant de s'alcooliser, l'affection rétrocède. Il n'y a ici, en effet, au moins pendant un temps, aucune altération irrémédiable. La cirrhose fait communément défaut ; il n'y a pas d'altération des vaisseaux portes ou des canaux biliaires, et si la surcharge graisseuse de la cellule est évidente, du moins son noyau est-il d'ordinaire intact. Aussi l'affection peut, lorsque le malade cesse ses habitudes alcooliques, s'arrêter et guérir. Si donc elle est peut-être la plus fréquente des maladies du foie d'origine alcoolique, elle nous semble aussi la plus curable. Sans doute sa fréquence est telle qu'elle ne pouvait pas avoir passé inaperçue, mais sa description n'avait jamais été qu'ébauchée, et c'est pourquoi il était utile de la séparer des cirrhoses communes et d'en préciser les symptômes, le pronostic et les lésions. A côté de la stéatose hépatique latente, il conviendrait de faire une place à la *cirrhose graisseuse latente* et à la *cirrhose latente* qui peuvent avoir la même influence fâcheuse sur l'évolution des maladies intercurrentes ; mais, moins fréquentes que la stéatose hépatique, elles sont aussi moins aisément méconnues.

Cirrhoses alcooliques et cholémie familiale.

(N° 70.)

Chez la plupart des malades atteints de cirrhose alcoolique que nous avons suivis depuis plusieurs années, nous avons pu mettre en évidence l'existence antérieure de la cholémie familiale; chez eux, le teint jaune ne datait souvent pas du début de la cirrhose, mais remontait à l'enfance; ils avaient eu, bien avant les premiers signes de la maladie du foie, divers symptômes de cholémie familiale (épistaxis, migraines, urticaire, dyspepsie, etc.); dans leur famille on retrouvait plus ou moins au complet des signes permettant d'affirmer l'existence de la cholémie familiale, ou d'une autre affection des voies biliaires. Anatomiquement l'association possible avec la lithiase vésiculaire, la présence pour ainsi dire constante de lésions des voies biliaires intra-hépatiques sur les coupes de foies atteints de cirrhose alcoolique, enfin la fréquence de lésions associées au niveau du pancréas et de l'appendice montrent bien que ces cirrhoses ne se développent que sur un terrain spécial et ce terrain est le même que celui des affections biliaires.

On comprend, étant donnée la parenté embryogénique de la cellule hépatique et de la cellule des conduits biliaires, qu'une même influence héréditaire puisse s'exercer sur les deux ordres de cellules; tandis que les cellules des conduits biliaires permettent aisément l'infection biliaire ascendante, d'où angiocholite plus ou moins grave, les cellules hépatiques peuvent être touchées facilement par un poison comme l'alcool.

Cirrhose alcoolique hypertrophique diabétigène.

(N° 19.)

La cirrhose alcoolique atrophique peut parfois s'accompagner d'un léger diabète par anhépatie, mais celui-ci reste au second plan, en raison de la netteté et de l'importance des symptômes hépatiques, en raison aussi de la rapidité de l'évolution.

Au contraire, la cirrhose alcoolique hypertrophique peut s'accompagner d'un diabète beaucoup plus apparent, qui masque même parfois plus ou moins complètement les symptômes de la maladie du foie. Ce sont ces cas de *cirrhose alcoolique hypertrophique diabétigène* que nous avons étudiés avec le professeur Gilbert.

La plupart appartiennent à la forme de cirrhose décrite par M. Gilbert sous le nom de *cirrhose alcoolique hypertrophique anascitique*. On y retrouve, plus ou moins apparents, trois ordres de symptômes:

1° Des symptômes d'*éthylisme*, qui, outre les antécédents avoués des malades, consistent suivant les cas en cauchemars, crampes, tremblements, pituites, etc.;

2° Des symptômes de *cirrhose*. Le foie est gros, mesurant 20 centimètres et plus sur la ligne médiane; il est dur, à bord plus ou moins épaissi. La rate, parfois normale, est plus souvent hypertrophiée. La circulation collatérale existe en général, plus ou moins marquée, mais peut faire défaut. L'ascite manque ou est à peine apparente. La face est jaunâtre, terreuse, avec quelques varicosités des pommettes. Souvent nous avons noté l'existence d'hémorragies diverses (épistaxis, gingivorragies);

3° Des signes de *diabète*. Parfois la glycosurie est considérable; un de nos malades en a eu jusqu'à 200 grammes par vingt-quatre heures. L'azoturie peut être alors très marquée (60 grammes chez ce malade). Dans d'autres cas la glycosurie est peu intense, mais évolue parallèlement à l'affection hépatique, disparaît sous l'influence du repos et du régime, revient dès les abus. La polydipsie, la polyurie existent en général. La polyphagie elle-même s'observe dans certains cas. Nous avons pu noter enfin l'existence de divers autres signes de diabète (gingivite expulsive).

L'évolution de la cirrhose diabétigène est variable. Dans certains cas le diabète reste au second plan; dans d'autres il passe au premier avec tout son cortège symptomatique, si bien que le diagnostic communément porté est celui de diabète avec lésions du foie d'origine diabétique. Le diabète cependant n'est pas primitif, et son mécanisme doit être recherché dans l'hyperfonctionnement de la cellule hépatique; cette interprétation se base sur l'hypertrophie de l'organe, l'absence des signes d'insuffisance hépatique, et au contraire l'existence de signes d'hyperfonctionnement (glycosurie et azoturie élevées), les effets favorables de l'opothérapie pancréatique, défavorables de l'opothérapie hépatique, enfin les analogies étroites avec la cirrhose pigmentaire diabétique.

Cirrhose hypertrophique pigmentaire diabétigène.

(N°s 18 et 20.)

Les cirrhoses hypertrophiques pigmentaires n'ont pas toujours la marche rapidement fatale que l'on a donnée comme un de leurs traits essentiels, et nous avons observé, avec notre maître M. Gilbert, des cas de cirrhose pigmentaire, accompagnée ou non de diabète, à *évolution chronique, bénigne* et parfois curable. Mais surtout nous nous sommes appliqués, avec MM. Gilbert et Castaigne, à préciser le mécanisme du diabète, et nous avons montré que, contrairement à l'opinion classique, le *diabète n'est pas primitif, mais secondaire*; il est conséquence et non cause de la cirrhose, d'où le terme de *cirrhose pigmentaire diabétigène*.

Recherchant comment la cirrhose pouvait amener le diabète, nous avons conclu qu'il est ici fonction de l'hyperactivité de la cellule hépatique. Nous avons à ce propos rappelé le chiffre élevé de la glycosurie et de l'azoturie dans la plupart des cas publiés, nous avons montré l'absence des signes

ordinaires de l'insuffisance hépatique, les résultats de la glycosurie alimentaire provoquée, dans laquelle le foie semble arrêter le sucre pour ne le restituer que graduellement et tardivement, l'augmentation de la glycosurie sous l'influence de l'extrait hépatique. Toutes ces constatations démontrent l'exagération des diverses fonctions du foie, qui va parallèlement avec l'hypertrophie de l'organe, et plaident en faveur de l'hyperhépatie.

Enfin les recherches cliniques, anatomiques et expérimentales que nous avons rapportées avec MM. Gilbert et Castaigne et ayant trait au mécanisme de la pigmentation réfutent l'argument que l'on pourrait tirer de l'état histologique de la cellule. Elles ont mis en évidence ce fait primordial dans la pathogénie des cirrhoses pigmentaires, à savoir qu'un foie dont les cellules sont insuffisantes ne peut pas s'infiltrer de pigment ocre. De plus, dans les cas où ce pigment s'accumule dans les cellules hépatiques, il n'entraine pas pourtant, par le seul fait de sa présence, leur insuffisance fonctionnelle; souvent même le foie infiltré de pigment ocre est en état d'hyperhépatie manifeste. Aussi devrait-on remplacer l'expression inexacte de *dégénérescence pigmentaire* par celle d'*infiltration* ou de *surcharge pigmentaire*, qui répond beaucoup mieux aux faits.

Ces recherches, poursuivies depuis par M. Castaigne qui y a insisté à nouveau tout récemment, prouvent très nettement, d'une part, que pour qu'il y ait infiltration pigmentaire il faut que la cellule soit saine ou en état d'hyperfonctionnement; d'autre part, que la cellule infiltrée n'est pas en état d'insuffisance; il est donc rationnel d'admettre que dans les cirrhoses pigmentaires le diabète est, au moins dans la majorité des cas, dû à l'hyperhépatie.

Cancer primitif du foie et cholémie familiale.

(N° 82.)

De même que les cirrhoses alcooliques, le cancer primitif du foie semble se développer surtout chez les cholémiques. Nous avons, en effet, observé depuis quelques années d'assez nombreux malades dont l'histoire personnelle et familiale prouvait les relations étiologiques entre la cholémie familiale et les diverses affections biliaires d'une part, le cancer primitif du foie de l'autre.

Un cas surtout, que nous avons publié avec M. Gilbert, était un exemple bien net de cancer primitif du foie accompagné de cirrhose, cancer à évolution rapide, survenu chez un sujet antérieurement atteint de cholémie familiale et présentant d'autres conséquences de la diathèse d'auto-infection (notamment des lésions appendiculaires prononcées). Il était, en outre, héréditairement prédisposé au cancer et aux affections hépatiques, sa mère ayant succombé à un cancer du sein, et son père semblant avoir été cholémique. Ainsi s'explique la localisation hépatique du cancer chez ce malade.

Les faits que nous avons observés ne sont d'ailleurs pas isolés. Murchison avait noté que le cancer du foie survenait chez des bilieux, et Hanot et Gilbert avaient signalé que, de toutes les manifestations diathésiques signalées à l'origine du cancer primitif du foie, la lithiase biliaire est celle qu'on retrouve le plus fréquemment.

Ici, comme lors de cirrhose alcoolique, l'unité embryogénique des cellules biliaires et des cellules hépatiques permet d'admettre qu'une même cause héréditaire puisse troubler leur fonctionnement normal. L'affection biliaire réalisée du fait de cette prédisposition (cholémie familiale, lithiase biliaire, etc.) intervient d'ailleurs par elle-même. Elle entraîne un trouble de la cellule hépatique, qui souvent hyperfonctionne, et celui-ci peut favoriser dans certaines conditions l'apparition du cancer.

Cancer du foie secondaire à un cancer de l'œsophage.

(N° 7.)

Nous avons publié cette observation, recueillie dans le service de M. Brissaud, en raison surtout des transformations histologiques qu'avaient subi l'épithélioma pavimenteux lobulé primitif. Elles étaient telles que ni les coupes du foie, ni les coupes de l'œsophage ne pouvaient faire affirmer le diagnostic d'épithélioma; elle donnaient beaucoup plus l'idée d'un sarcome globo-cellulaire à petites cellules; seul, l'examen de quelques coupes de ganglions péripancréatiques fit constater des travées épithéliales pavimenteuses avec, par places, globes épithéliaux nets, et admettre, par suite, l'existence d'un épithélioma pavimenteux lobulé d'origine œsophagienne; cet épithélioma, à marche rapidement envahissante, n'avait sans doute pas acquis sa complète organisation dans les points du foie et de l'œsophage que nous avons examinés, d'où l'aspect constaté, si différent de celui de l'épithélioma pavimenteux lobulé ordinaire, et d'où les difficultés du diagnostic histologique.

Kystes hydatiques du foie et cholémie familiale.

(N° 83 et *Thèse* de Mlle Ridnick [1].)

La notion de l'étiologie parasitaire des kystes hydatiques du foie ne suffit pas à elle seule à expliquer pourquoi, malgré la fréquence relative des causes de contamination, cette affection est dans nos pays relativement rare, et elle permet de poser la question d'un terrain spécial facilitant l'arrêt et le développement du parasite dans le foie.

1. Mlle Léa Ridnick. Kystes hydatiques du foie et cholémie familiale. *Thèse* de Paris, 1905.

Or, l'observation clinique montre que, pour peu qu'on recherche avec soin les antécédents personnels ou familiaux des malades atteints de kystes hydatiques du foie, on constate chez eux l'existence de signes de cholémie familiale antérieurs aux premiers symptômes du kyste hydatique. Tous les faits que nous avons observés depuis quelques années sont, à cet égard, concordants,

Il est, en outre, établi que les kystes hydatiques du foie s'observent parfois associés à d'autres affections hépatiques : cirrhose biliaire, cirrhose alcoolique, cancer du foie, lithiase biliaire. Et, comme nous l'avons déjà rappelé, cirrhose biliaire, cirrhose alcoolique, lithiase biliaire se développent communément sur le terrain de la cholémie familiale; ces faits sont donc comparables à ceux que nous avons observés et confirment nos constatations.

Cette notion nouvelle dans l'étiologie des kystes hydatiques du foie ne doit d'ailleurs pas surprendre, si surtout on la rapproche de ce que l'on sait actuellement des conditions étiologiques de la tuberculose. Celle-ci ne se développe, le plus souvent, qu'à la faveur d'un terrain prédisposé, réserve faite des cas dans lesquels, du fait d'une contamination massive et incessamment répétée, la tuberculose survient presque nécessairement, comme lors de tuberculose conjugale; de même les kystes hydatiques peuvent apparaître en dehors de toute prédisposition, du fait de la multiplicité des causes de contamination : il en est ainsi en Islande; mais souvent aussi, et notamment dans nos pays, un *terrain hydatique* semble nécessaire à l'arrêt et au développement du kyste hydatique, terrain que la notion de la cholémie familiale permet de mettre en lumière.

Eosinophilie péritonéale d'origine hydatique.

(Résumée in *Thèse* de Brouqueyre [1].)

Dans un cas de rupture d'un kyste hydatique du foie, avec irruption du liquide dans le péritoine, nous avons pu examiner le liquide retiré par paracentèse quelques jours plus tard; ce liquide, fortement bilieux, donna après centrifugation un dépôt très riche en éléments cellulaires et surtout en éosinophiles, qui purent être évalués au moins à 50 pour 100 du nombre des leucocytes. L'éosinophilie péritonéale était, pour ainsi dire, la signature de l'origine hydatique de l'épanchement ascitique, d'autant plus intéressante à noter que la présence des crochets faisait défaut. Cette constatation est à rapprocher des faits d'éosinophilie locale signalés dans les kystes hydatiques du foie par M. Sabrazès et M. Devé et auxquels M. Brouqueyre a consacré une importante étude.

1. Brouqueyre. De l'ésinophilie générale et locale dans les kystes hydatiques. *Thèse* de Bordeaux, 1905.

III. — Cholémie et ses conséquences.

Le rôle de la cholémie dans la production de bon nombre des symptômes observés au cours des maladies du foie et des voies biliaires est indiscutable. Nous avons pu, avec le professeur Gilbert, en donner dans divers travaux la preuve expérimentale et clinique. Les recherches que notre maître a poursuivies dans ces dernières années, avec MM. Herscher et Posternak, sur les réactions chimiques de la cholémie et sur la mesure de la cholémie (cholémimétrie) nous ont permis de faire des constatations précises et d'apprécier d'une manière beaucoup plus exacte l'action exercée par la cholémie sur la nutrition et le fonctionnement des organes et des tissus.

La cholémie physiologique chez la mère et le nouveau-né.

(N° 68 et *Thèse* de Mlle Stein[1].)

Avec la collaboration de Mlle Stein, nous avons, M. Gilbert et moi, étudié comparativement, au moment de l'accouchement, le sérum du sang de la mère, celui du sang du nouveau-né et celui du sang du cordon prélevé lors de sa section. Nous avons constaté des différences très grandes dans leur teneur en pigments biliaires. C'est ainsi que en moyenne la proportion de bilirubine contenue dans le sérum maternel (appréciée par le procédé de MM. Gilbert, Herscher et Posternak), a été, dans les neuf cas examinés, d'environ 1/33000, tandis que, dans le sérum du sang du cordon, elle s'élevait à 1/10000. Examinant alors comparativement le sérum du nouveau-né (non ictérique), nous avons trouvé que sa teneur en bilirubine était de 1/6330. *La richesse en bilirubine du sang de nouveau-né est donc d'un tiers environ plus marquée que celle du sang du cordon, elle-même trois fois plus marquée que celle du sang maternel.*

Ces résultats, tous concordants, mettent en lumière l'activité de la fonction biliaire chez le nouveau-né, et l'existence chez lui d'une *cholémie physiologique* particulièrement intense, égale ou supérieure à celle de nombreux ictériques adultes. Elle résulte vraisemblablement de ce que la bile sécrétée pendant la vie intra-utérine, passe presque totalement dans les veines intralobulaires représentant *le canal excréteur du lobule sanguin*, Elle intervient sans doute dans la production de la teinte spéciale du nouveau-né, teinte mêlée de jaune et de rouge, et du léger ictère que celui-ci présente si

1. Mlle Stein. Cholémie familiale et grossesse. *Thèse* de Paris, juillet 1903.

souvent. La cholémie très marquée constatée dans l'ictère simple du nouveau-né pourrait donc n'être que l'exagération de la cholémie physiologique existant à la naissance.

Un autre fait important se dégage de nos constatations. La cholémie fœtale est supérieure à celle constatée dans le sang du cordon. Le sang fœtal abandonne donc au niveau du placenta une partie des pigments biliaires qu'il renferme au sang maternel. Du fait de ce passage des pigments biliaires dans le sang maternel, il y a une *cholémie maternelle d'origine fœtale* qui, en se surajoutant à la cholémie physiologique de la mère, et parfois à la cholémie pathologique (lorsque la femme enceinte est atteinte de cholémie simple familiale), peut entraîner diverses conséquences. Elle reste toutefois ordinairement peu intense; d'une part en effet la quantité des pigments biliaires ainsi abandonnée par le fœtus, considérable pour lui, est minime pour l'organisme maternel; d'autre part celui-ci peut se débarrasser incessamment des pigments biliaires qui lui sont amenés ainsi; l'urobilinurie des femmes enceintes et les mélanodermies gravidiques sont sans doute dues pour une part à l'élimination des pigments par le rein ou par la peau.

La teneur du sérum en bilirubine dans les maladies des voies biliaires.

(Nos 85, 86, 87, 88, 89.)

La cholémimétrie permet de déterminer avec une bien plus grande précision qu'autrefois le degré de la cholémie pathologique. Nous l'avons employée avec M. Gilbert pour apprécier la proportion de bilirubine contenue dans le sérum sanguin dans les affections composant la famille biliaire. Nous avons déjà relaté, à propos de ces diverses affections, les résultats de nos constatations. Ils précisent de manière frappante les divisions que l'étude clinique nous avait amenés à faire. La cholémie familiale, la plus légère de ces diverses affections, n'entraîne qu'une cholémie très modérée, le taux de la bilirubine dans le sérum étant de 1/17 000 en moyenne; la proportion de bilirubine devient plus forte lorsque la lithiase s'associe à la cholémie (1/15 000); elle s'élève à 1/6700 dans les ictères chroniques simples et atteint enfin 1/3000 en moyenne dans les cirrhoses biliaires, tout en restant communément moins prononcée que dans les ictères aigus ou chroniques par obstruction complète du cholédoque, où la proportion de bilirubine dans le sérum atteint souvent 1/1000 et 1/900, et dans l'ictère du nouveau-né où elle peut arriver au chiffre de 1/500. Ces résultats montrent bien que (réserve faite du cas particulier de l'ictère du nouveau-né) la cholémie augmente avec l'intensité plus grande des lésions qui en déterminent l'apparition. Ils permettent de comprendre le rôle qu'elle peut jouer dans la production des symptômes observés au cours des affections biliaires.

De l'inversion du rythme colorant des urines dans l'ictère.

(Nos 31, 50.)

Normalement les urines émises après les repas sont claires; celles du jeûne, foncées, les plus foncées étant, en général, celles émises le matin au réveil. Or, souvent chez les malades qui sont atteints d'ictère, les urines les plus foncées sont, au contraire, celles émises dans les quatre ou cinq heures qui suivent le repas.

Nous avons rencontré, M. Gilbert et moi, cette inversion du rythme colorant des urines (*anachromurie*) aussi bien dans les ictères passagers (ictère catarrhal, lithiasique, etc.) que dans les ictères chroniques comme celui des cirrhoses biliaires.

L'examen objectif des urines et l'analyse chimique nous ont donné des résultats concordants et nous ont montré que cette inversion, plus ou moins accentuée suivant les cas, était due au passage des pigments biliaires dans l'urine au moment de la digestion. D'ailleurs, chez certains malades, nous avons pu joindre aux résultats de l'examen fractionné des urines ceux de l'examen du sérum, et observer une abondance plus grande de pigments biliaires dans le sérum pendant la période digestive.

Ce nouveau symptôme urologique de l'ictère peut ou non se superposer à l'opsiurie, les urines digestives étant dans le premier cas rares et foncées; il y a alors simultanément trouble de la fonction biliaire et hypertension portale.

Les réactions électriques des nerfs et des muscles dans la cholémie.

(Nos 75, 76, 77, 79 et *Thèse* de M. Frison[1].)

La cholémie peut entraîner des modifications de l'excitabilité neuromusculaire qui nous ont depuis longtemps frappés. L'hyperexcitabilité des muscles est facilement mise en évidence par l'examen clinique; mais, pour préciser son degré et pour bien établir ses relations avec la cholémie, il était nécessaire de recourir à l'examen électrique et de confirmer par une étude expérimentale les résultats ainsi obtenus. Nous avons, dans ce but, poursuivi avec le professeur Gilbert et M. Albert Weil des recherches qui ont fait l'objet de la thèse de M. Frison.

L'*étude clinique* de l'excitabilité électrique chez les cholémiques était particulièrement difficile, en raison des variations considérables observées d'un sujet à l'autre à l'état normal. Toutefois, par une technique rigoureuse, les causes d'erreur ont pu être évitées, et nos recherches ont

1. Frison. Les réactions électriques des nerfs et des muscles dans la cholémie. *Thèse* de Paris, 1904.

montré que, *dans les affections s'accompagnant de cholémie, l'hyperexcitabilité se manifeste d'une façon très appréciable et plus pour les muscles que pour les nerfs.*

Chez 12 malades atteints d'affections biliaires les plus variables nous avons toujours à des degrés variables noté l'hyperexcitabilité électrique. Sur 4 de ces 12 malades nous avons pu pratiquer l'examen électrique à des périodes différentes de leur maladie, et constater que l'hyperexcitabilité



Fig. 7. — Tracé de la contraction musculaire pris avant l'injection.

diminuait en même temps que la richesse du sang en bilirubine était moindre. Toutefois l'intensité de hyperexcitabilité n'était pas exactement proportionnelle à celle de la cholémie, la prédisposition individuelle suffisant à expliquer ces variations d'un sujet à l'autre.

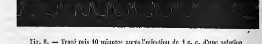


Fig. 8. — Tracé pris 10 minutes après l'injection de 1 c. c. d'une solution de bilirubine à 1/1600.

Les résultats de l'examen électrique concordent avec ceux de nos recherches sur l'hyperexcitabilité mécanique des muscles lisses et volontaires. Nous avons noté chez nos malades la facilité avec laquelle se produisait la défense musculaire au moindre attouchement, la brusquerie et



Fig. 9. — Tracé pris une heure après la même injection.

a netteté du myxœdéme, l'intensité du phénomène de la chair de poule.

L'*étude expérimentale* a confirmé les conclusions tirées de l'enquête clinique. Dans de nombreuses expériences faites chez la grenouille, nous avons enregistré les contractions du gastro-cnémien, puis noté de 10 en 10 minutes les modifications que subit cette contraction lorsqu'on a injecté dans le sac lymphatique dorsal une solution de bilirubine ou de sels biliaires, de la bile vésiculaire ou fistulaire, enfin du sérum cholémique. Ces expériences, ont montré (fig. 7, 8, 9) que la *bilirubine est un excitant du muscle*

dont elle rend la contraction plus brusque, plus intense et plus brève; cette action est toutefois plus nette à faible dose (un demi-milligramme de bilirubine) qu'à forte dose (cinq milligrammes et au-dessus). Les *sels biliaires* (glycocholate et taurocholate de soude) ont à faible dose (un milligramme) un pouvoir excito-moteur moindre que la bilirubine, mais pourtant net; à forte dose (un centigramme) ils semblent au contraire agir en sens opposé. La *bile fistulaire* est douée d'un pouvoir d'hyperexcitabilité que ne possède pas la *bile vésiculaire*, différence qui trouve, au moins en partie, son explication dans leur teneur différente en sels biliaires. Le *sérum cholémique* enfin possède le même pouvoir excito-moteur que la bilirubine, ce qui permet d'expliquer l'hyperexcitabilité musculaire constatée par nous chez les cholémiques (fig. 10 et 11).



Fig. 10. — Tracé pris 10 minutes après l'injection de 1 c. c. de sérum cholémique.

Nous avons complété ces expériences par quelques autres sur le *muscle mis à nu*, et, réserve faite de quelques détails, elles nous ont donné des résultats concordants montrant l'amplitude plus grande de la contraction du muscle, après application de la bilirubine.

Toutes ces constatations cliniques et expérimentales prouvent donc de la

Fig. 11. — Tracé pris 30 minutes après cette injection.

manière la plus nette le rôle de la cholémie dans la production de l'hyperexcitabilité électrique des muscles.

Les différences constatées expérimentalement dans l'action des éléments de la bile, suivant la quantité injectée, n'ont rien qui puisse surprendre, étant donnée la loi souvent vérifiée suivant laquelle toute substance qui excite une fonction à faible dose, la paralyse à dose élevée.

Aussi bien, en clinique, l'hyperexcitabilité musculaire peut-elle vraisemblablement faire place dans certains cas de cholémie intense et prolongée à une moindre excitabilité par épuisement musculaire progressif.

Nous l'avons rapprochée d'autres phénomènes notés au cours de la cholémie. La *bradycardie* des ictériques a peut-être son explication dans l'*hyperactivité du myocarde*. Les *muscles lisses* présentent une hyperexcitabilité manifeste. Les *nerfs sensitifs* et les *nerfs moteurs* sont également plus excitables. Enfin l'*excitabilité cérébrale* elle-même est modifiée et ses modifications se

comprennent mieux comparées à celles de l'excitabilité neuro-musculaire.

Si l'on rapproche toutes ces constatations de celles établissant l'existence, au cours de la cholémie d'hyperfonctionnement hépatique, gastrique ou rénal, et de celles prouvant le rôle de la cholémie dans certaines hypertrophies cellulaires et organiques, on voit que l'hyperexcitabilité neuromusculaire n'est pas un phénomène isolé chez les cholémiques. Et son étude montre bien que, si plusieurs facteurs pathogéniques doivent être invoqués pour expliquer les symptômes observés au cours des maladies biliaires, parmi ces facteurs, la cholémie joue un rôle direct et indiscutable.

Psychologie des cholémiques.

(Nos 66, 77, 79.)

Nous avons pu avec le professeur Gilbert analyser chez de nombreux sujets l'état mental des cholémiques, qui, alors même que les troubles psychiques ne sont pas chez eux prédominants, présente des traits spéciaux.

Souvent la cholémie paraît exercer une action excitante et plutôt favorable sur le fonctionnement cérébral. L'activité intellectuelle est vive, la volonté est tenace et va droit au but. Fréquemment, toutefois, le caractère est facilement emporté; les cholémiques sont irritables, agités, d'une nervosité extrême. Ils ont une *hyperexcitabilité cérébrale* que nous avons rapprochée de l'hyperexcitabilité périphérique, se manifestant chez eux du côté de la peau (chair de poule) ou des nerfs et des muscles (hyperexcitabilité mécanique ou électrique). Dans bien des cas, ils ont pourtant déjà, malgré leur apparence de santé, une tendance à la tristesse qui les empêche d'être satisfaits du présent, les laisse inquiets pour l'avenir. Cette tendance peut s'exagérer et, après une période plus ou moins longue d'excitation cérébrale, les malades présentent des symptômes de dépression nerveuse.

Tantôt alors domine une *tendance à la tristesse et aux idées noires*, s'exagérant sous l'influence de causes variables, et pouvant créer un véritable dégoût de la vie (*tædium vitæ*), les malades allant parfois jusqu'au suicide. Tantôt ces cholémiques sont surtout *hypocondriaques*, se croient sans cesse malades et sont souvent considérés comme des malades imaginaires. Tantôt enfin, tout en redoutant la mort, ils en arrivent parfois à la désirer et à avoir des *idées de suicide*. A cette tendance mélancolique, se joignent souvent des modifications de la volonté qui reste incertaine et hésitante, et du caractère qui devient mou, apathique, sans énergie.

C'est à la cholémie même que semble dû cet état mental spécial, observé tant chez les sujets atteints de cholémie familiale que chez ceux qui souffrent de maladies biliaires plus accusées. Il se comprend mieux lorsqu'on le rapproche des modifications de l'excitabilité neuro-musculaire. De même que la bile ou ses divers éléments peuvent, suivant la dose, amener une hyperexcitabilité musculaire nette ou une diminution progressive de

l'excitabilité, de même la bile peut avoir sur le cerveau une action excitante ou dépressive, suivant l'intensité de la cholémie. Mais parfois il y a coexistence de deux ordres de symptômes, ou plutôt en dépit d'une hyperactivité cérébrale manifeste, les malades accusent une sensation de malaise et de lassitude intellectuelle et physique. C'est que, de même que certaines intoxications amènent une sensation de bien-être connue sous le nom d'*euphorie* (le type en est l'intoxication morphinique), de même d'autres peuvent entraîner une sensation inverse pour laquelle le nom de *dysphorie* peut être adopté (δυσφορος, pénible, accablant, mal portant, terme opposé à ευφορος, aisé à supporter, bien portant, etc.). La bile et ses composants semblent appartenir à cette seconde catégorie. Cette action dysphorique est, pour ainsi dire, la caractéristique du poison biliaire, de même que l'action euphorique est la caractéristique du poison morphinique. Tous deux se ressemblent en ce que, ayant à faible dose une action excitante et plutôt tonique, ils ont, à dose forte et suivant la résistance individuelle, une action dépressive. Et de même que la morphinomanie, avec tous les troubles de déchéance qu'elle entraîne, n'apparaît que chez certains sujets prédisposés, de même la cholémie chronique peut ne déterminer des phénomènes de dépression profonde que chez ceux dont le système nerveux est antérieurement prédisposé. Le rôle du terrain subsiste ici comme ailleurs, et il est indispensable d'en tenir compte pour expliquer les différences d'action de la cholémie sur le système nerveux suivant les cas. Mais si importante que soit l'influence du terrain, il est néanmoins certain que la cholémie provoque, en règle générale, une modification profonde du fonctionnement cérébral, caractérisée, au moins dans la majorité des cas, par l'hyperexcitabilité cérébrale plus ou moins accusée avec troubles dysphoriques surajoutés. Lorsque surviennent les phénomènes de dépression cérébrale, ils peuvent devenir prédominants, et réalisent alors les diverses formes de la neurasthénie et de la mélancolie d'origine biliaire.

Action trophique et excitatrice de la bile.

(N°s 58, 76, 77, 79.)

Les recherches que nous venons de résumer, d'autres encore inédites montrent bien que la cholémie modifie, à des degrés variables suivant les cas, la nutrition et le fonctionnement des organes et des tissus; grâce à elles, il est possible de préciser la signification et l'importance de ces modifications.

La bile exerce une *action trophique* manifeste non seulement sur le foie, mais sur la plupart des autres organes, comme le montrent notamment les autopsies de sujets morts de cirrhose biliaire; chez eux, outre le foie et la rate, le pancréas, le cœur, les reins, le corps thyroïde etc., sont souvent augmentés de volume et de poids. Si pour certains de ces organes, l'hyper-

trophie relève en même temps d'autres causes (sclérose hypertrophique, congestion passive), pour d'autres et particulièrement pour les reins, il s'agit d'une hypertrophie simple, dont témoigne l'examen histologique, et qui est très vraisemblablement due surtout à la cholémie. Qu'elles soient le fait de l'action directe de la bile sur les éléments anatomiques, ou qu'elles aient la signification d'hypertrophies réactionnelles de défense contre l'intoxication cholémique, ces hypertrophies organiques, qui parfois s'accompagnent d'un véritable gigantisme biliaire, ne sont pas niables. On peut les rapprocher de certaines hypertrophies cellulaires, et notamment de l'hypertrophie globulaire, notée au cours de l'ictère par M. Vaquez, laquelle va ordinairement de pair avec une augmentation de résistance des hématies.

La cholémie, qui exerce cette action hypertrophiante, est-elle susceptible d'avoir une action inverse ? Il serait prématuré de répondre à cette question, en se basant sur les rares faits de cirrhose biliaire atrophique post-hypertrophique, ou sur les arrêts de développements notés parfois dans les cirrhoses biliaires infantiles; cette action toutefois est vraisemblable, étant donné ce que l'on observe au point de vue fonctionnel.

L'*action excitante* de la bile est prouvée par ce que nous avons dit plus haut des troubles de l'excitabilité neuromusculaire et de l'excitabilité cérébrale provoquées par la cholémie. On peut en rapprocher l'excitabilité plus grande des nerfs sensitifs, celle des muscles lisses se traduisant notamment à la peau par la facilité de la chair de poule. De même la bradycardie des cholémiques paraît relever pour une part de l'hyperactivité du myocarde; des expériences actuellement en cours d'exécution prouvent en effet qu'à faibles doses du moins certains des éléments de la bile peuvent exciter la contractilité cardiaque, L'hyperpepsie, habituelle lors de cholémie, témoigne de l'hyperfonctionnement gastrique, la polyurie traduit l'hyperfonctionnement rénal, il peut exister des signes d'hyperfonctionnement hépatique. Il y a donc de multiples preuves cliniques et expérimentales de cette action excitante.

Mais, comparable en cela à la plupart des agents toxiques, la bile peut avoir des effets fonctionnels différents suivant la dose ou la durée de son action. L'excitation qu'elle amène d'ordinaire peut, soit d'emblée, soit à la longue, faire place à une *action déprimante*. Expérimentalement nous avons ainsi vu la bile ou ses éléments amener, après injection à dose relativement élevée, l'épuisement rapide du muscle strié ou l'affaiblissement des contractions cardiaques. Cliniquement, nous avons souvent observé avec MM. Gilbert et Herscher, au niveau du rein notamment, des effets de même ordre. Alors que, si la cholémie reste faible ou moyenne, le rein transforme en urobiline tout ou partie des pigments biliaires qui lui sont amenés, ceux-ci passent seuls dans l'urine lorsque la cholémie devient élevée; il y a donc une disparition du pouvoir réducteur du rein qui paraît résulter de la méiopragie temporaire de l'organe produite par l'action de la bile sur son parenchyme. De même que l'intensité de la cholémie, la durée de celle-

ci peut intervenir : lors de cholémie prolongée, même légère, on peut voir l'excitabilité cérébrale faire place à la dépression nerveuse, d'où apparition des phénomènes neurasthéniques.

Toutes ces constatations permettent de mieux comprendre la physiologie pathologique des affections s'accompagnant de cholémie, et de saisir, à côté d'autres éléments, l'influence directe qu'a, dans la production de membres de symptômes, la présence de la bile dans le sang, grâce à cette double action trophique et excitatrice.

Mélanodermies d'origine biliaire.

(N° 51, 94, 96 et *Thèse* de Michel[1].)

La cholémie joue un rôle considérable dans la production d'un grand nombre de mélanodermies. C'est l'observation de nombreux cas de cholémie familiale ou de maladies diverses du foie, entraînant la présence de pigments biliaires dans le sérumsanguin, qui nous a amenés, mon maître, M. Gilbert, et moi, à cette conclusion.

Nous avons noté chez nos malades avec une fréquence particulière la présence sur les téguments et particulièrement sur la face de nævi pigmentaires divers, de taches de rousseur, de taches biliaires tantôt isolées, tantôt ayant l'aspect d'une pigmentation périoculaire (lunette pigmentaire), tantôt constituant un véritable masque (masque biliaire); le masque de la grossesse et les diverses pigmentations gravidiques semblent souvent influencés par la cholémie. D'autres fois, la pigmentation est diffuse; dans ces cas elle peut donner au visage l'aspect gris terreux habituel chez les cirrhotiques, et parfois elle simule la mélanodermie addisonienne.

Dans un autre groupe de faits, la cause occasionnelle de la pigmentation est plus nette, mais le rôle de la cholémie n'est pas moins évident. Nous avons constaté, chez des cholémiques, la présence de pigmentations consécutives à la chaleur, au grattage, à l'application de vésicatoires, etc. De même, nous avons pu mettre en relief le rôle de la cholémie dans certaines pigmentations consécutives aux dermatoses, dans les mélanodermies phtiriasiques, dans les mélanodermies d'origine médicamenteuse (arsenic, antipyrine). L'influence de la cholémie est enfin hors de doute dans certains cas d'ictère noir; dans un cas remarquable suivi par nous, il s'agissait d'un ictère chronique à poussées successives, remontant à la naissance; la pigmentation, généralisée et remarquablement intense, commençait après chaque poussée d'ictère, et disparaissait lorsque l'ictère avait lui-même disparu.

1. Michel. Les mélanodermies d'origine biliaire. *Thèse* de Paris, 1902. Dans une thèse récente de doctorat ès-sciences, le Dr Mandoul a confirmé les constatations faites par nous. (Mandoul. Recherches sur les colorations tégumentaires. *Thèse* de doctorat, Paris, 1903.)

L'examen histologique, pratiqué dans quatre cas, a montré l'exagération de la pigmentation épidermique normale ; les cellules de la couche basale de l'épiderme étaient bourrées de granulations pigmentaires noires; celles-ci étaient encore abondantes dans les couches plus superficielles du corps muqueux de Malpighi, puis disparaissaient complètement; les amas pigmentaires dermiques faisaient presque entièrement défaut. Les granulations pigmentaires n'ont pas donné les réactions du pigment ocre et paraissent en tout semblables aux granulations de mélanine du pigment normal.

Dans ces mélanodermies d'origine biliaire, la cholémie n'agit pas seulement en excitant la fonction pigmentaire de l'épiderme, elle paraît surtout intervenir en apportant aux cellules épidermiques le pigment aux dépens duquel elles peuvent former la mélanine. Suivant l'activité de ces cellules, suivant l'intensité et l'ancienneté de la cholémie, la pigmentation est plus ou moins marquée, apparaît spontanément ou est provoquée par une cause accidentelle (chaleur, grattage, vésicatoire, etc.). On peut d'ailleurs concevoir cette exagération de la fonction pigmentaire de l'épiderme comme un moyen de défense opposé à la cholémie. Le pigment biliaire circulant est ainsi fixé et transformé. Il y a même lieu de se demander si, dans la pigmentation normale de la peau, la cholémie physiologique n'intervient pas de la même manière. On doit enfin rapprocher les mélanodermies substituées à l'ictère de l'urobilinurie substituée à la cholurie, et, comme elles, révélatrice de la cholémie. Ces deux ordres de symptômes montrent le rôle important que jouent la peau d'une part, le rein de l'autre, dans l'élimination et la transformation des pigments biliaires contenus dans le sang.

Masque gravidique et cholémie.

(N° 94.)

Nous avons avec M. Gilbert observé plusieurs faits montrant la relation qui peut exister entre les altérations hépatiques et le masque des femmes enceintes. Dans l'un, une femme, à peine masquée à une première grossesse, présente lors d'une seconde grossesse des pigmentations remarquablement intenses que l'existence d'un kyste du pancréas entraînant une cholémie marquée permet d'expliquer; l'opération pratiquée trois mois après l'accouchement, alors que le masque restait intense, ramena la cholémie à son taux physiologique et le masque s'atténua considérablement. Dans un second cas, une malade, indemne de pigmentations à ses trois premières grossesses, présente un masque à la quatrième, mais est atteinte peu après de coliques hépatiques montrant le rôle vraisemblable de la cholémie. Un troisième fait concerne une malade chez laquelle huit grossesses n'avaient entraîné aucun masque, et qui fit un masque pigmentaire à l'occasion du développement d'un kyste hydatique du foie. Dans tous ces cas, la relation entre l'altération hépatique et la pigmentation de la face ne saurait être contestée ; dans d'au-

tres l'altération hépatique reste latente, mais son rôle n'en est pas moins réel et doit être, à côté de celui de la grossesse, invoquée dans la production des pigmentations si souvent observées; il y a lieu toutefois de se demander si la cholémie est le seul facteur ou si l'insuffisance hépatique n'intervient pas également, comme dans certaines cirrhoses atrophiques avec masque facial marqué, et insuffisance hépatique certaine. De toute façon, l'existence d'altérations hépatiques latentes ou avérées doit être considérée comme habituelle dans les cas nombreux où ces pigmentations sont constatées.

Masque pigmentaire des asystoliques.

(N° 94 et *Thèse* de Bourgoin[1].)

On peut chez les asystoliques constater parfois l'existence d'un masque pigmentaire plus ou moins accusé, prédominant au front et aux tempes et comparable au masque gravidique. Ce masque est en rapport avec la cholémie, conséquence de la congestion hépatique passive. Dans des faits que nous avons récemment rapportés avec M. Gilbert, cette relation était évidente. Dans l'un de ces cas il s'agissait d'une malade qui, ayant eu deux grossesses sans masque, eut, à l'occasion d'une maladie mitrale, des crises d'asystolie répétées avec retentissement hépatique et présenta, à partir de ce moment, un masque pigmentaire qui s'accentua avec la répétition des crises asystoliques; la cholémie était relativement intense, l'urobilinurie marquée; puis, en même temps que les troubles cardiaques augmentèrent et que la cholémie diminua, le masque devint lui-même moins marqué. Les faits de cet ordre établissent que la présence d'un masque pigmentaire chez un asystolique doit être considérée comme décelant l'existence d'une altération hépatique, qui entraîne une cholémie plus ou moins accusée.

Xanthélasma et cholémie.

(N°s 58, 75.)

Le xanthélasma, alors même qu'il ne s'accompagne pas d'ictère vrai, peut être un des signes révélateurs d'une affection des voies biliaires, et notamment de la cholémie simple familiale, et nous avons montré avec M. Gilbert que *tout sujet porteur de xanthélasma est, par là même, suspect de cholémie.* La xanthochromie des xanthomateux est en réalité bien due à la présence des pigments biliaires dans le sang et se superpose à la teinte jaune de la peau habituelle dans l'ictère acholurique. Il n'y a dès lors plus lieu d'opposer le soi-disant xanthélasma sans ictère au xanthélasma des ictériques; dans les deux cas il relève de la même cause générale, la cholémie chronique.

1. Bourgoin. Cholémie et ictère dans le foie cardiaque. *Thèse* de Paris, 1906.

Cette conception permet d'ailleurs d'expliquer certains points spéciaux de son étiologie : telle sa plus grande fréquence chez les israélites, plus particulièrement exposés aux affections biliaires, tel aussi son caractère familial souvent observé. MM. Morichau-Beauchant et Bessonnet ont, dans un travail récent, appuyé de nouveaux arguments cette manière d'interpréter les faits.

Dans certains cas, nous avons pu préciser le rôle de la cholémie, en pratiquant la cholémimétrie ; dans un d'entre eux, concernant une malade atteinte de xanthélasma sans ictère, le sérum contenait une proportion de bilirubine de 1/15000, l'examen et l'interrogatoire révélant d'ailleurs de nombreux signes de cholémie familiale.

L'absence d'ictère cholurique actuel ou ancien ne doit donc pas faire nier l'origine biliaire du xanthélasma. Il faut dans de tels cas rechercher avec soin l'état du tégument, et, s'il y a doute, examiner les urines et le sérum. On voit alors qu'en réalité le *xanthélasma est toujours lié à l'ictère* ; tantôt il y a *ictère cholurique et xanthélasma*, ce sont les cas les plus rares ; tantôt, comme dans le fait que nous venons de rappeler, il y a *ictère acholurique et xanthélasma*. D'après ces observations, le xanthélasma des diabétiques rentre dans ce dernier groupe de faits, et c'est vraisemblablement à cause du terrain biliaire sur lequel il se développe souvent que le diabète s'accompagne fréquemment de xanthélasma.

Urticaire et prurigo d'origine biliaire.

(N° 56.)

Dans la pathogénie de l'urticaire et des diverses variétés de prurigo, il faut, selon nous, faire jouer un rôle beaucoup plus important qu'on ne l'a fait jusqu'ici à la cholémie. Les très nombreux faits que nous avons observés avec M. Gilbert nous ont montré que presque toujours l'urticaire est d'origine biliaire. Quelle que soit la cause alimentaire incriminée par les malades, on retrouve facilement chez ceux-ci les signes révélateurs de la cholémie, décelée, en outre, par l'examen du sérum.

Les prurigos prêtent aux mêmes remarques. Dans deux cas de prurigo de Hébra, nous avons pu facilement mettre en évidence le rôle de la cholémie. Cette pathogénie biliaire doit, sans doute, être invoquée également pour les cas de prurigo dont l'étiologie est actuellement mal connue. Si la cholémie n'intervient pas seule, si un rôle considérable doit être attribué à la prédisposition personnelle, à l'influence du système nerveux, à certaines causes occasionnelles, elle constitue toutefois une cause prédisposante importante et souvent nécessaire.

IV. — Troubles fonctionnels du foie. Diabète.

Les lésions hépatiques légères ou graves altèrent souvent l'état fonctionnel du foie; et, de même que la cholémie, ces altérations fonctionnelles interviennent dans la production de nombreux symptômes; parmi les plus importantes, il faut placer celles qui portent sur la fonction glycogénique. Avec le professeur Gilbert, nous les avons particulièrement étudiées, et nous nous sommes appliqués à montrer leur rôle dans la genèse de nombreux cas de diabète, qu'il y ait insuffisance hépatique (anhépatie) ou hyperfonctionnement (hyperhépatie). C'est sur ces recherches que nous insisterons surtout ici, en y joignant celles que nous avons faites sur les hémorragies au cours des maladies du foie.

Anhépatie.

(N°s 41, 46, 50, 57 85, 96.)

A maintes reprises, notamment dans notre thèse et dans de récents articles d'ensemble, nous avons eu l'occasion d'étudier la valeur des signes donnés comme traduisant l'existence de l'insuffisance hépatique ou anhépatie; outre les symptômes cliniques tels que les hémorragies sur lesquelles nous revenons plus loin, nous avons analysé les signes tirés de l'étude du syndrome urologique et nous avons notamment discuté la valeur de l'urobilinurie, actuellement reconnue comme un signe révélateur de cholémie et non d'insuffisance hépatique (Gilbert et Herscher); plus importante nous semble la signification de l'hypoazoturie et celle de la glycosurie alimentaire provoquée. A ces signes, à l'indicanurie, à l'hypertoxicité urinaire, à l'abaissement du coefficient azoturique, à l'ammoniurie expérimentale peuvent s'en joindre d'autres, traduisant l'insuffisance de la fonction biligènique. La décoloration des matières est un symptôme assez fréquemment rencontré; mais il en est un autre qui, d'après quelques constatations faites avec M. Gilbert, nous paraît devoir être retenu, c'est la *diminution relative de la cholémie*. A diverses reprises, nous avons vu des sujets atteints d'affections biliaires certaines, mais accompagnées d'insuffisance hépatique, ne présenter qu'une cholémie légère ne dépassant pas ou même n'atteignant pas parfois le taux physiologique; seule, l'insuffisance de la fonction biligènique (acholie pigmentaire) nous a paru pouvoir expliquer cette hypocholémie relative.

Toutes les fonctions du foie peuvent ne pas être simultanément amoin-

dries ; il est des faits où seule est notée l'hypoazoturie ; on en voit où l'indicanurie existe isolément. Dans d'autres, la glycosurie digestive ou expérimentale peut coexister avec une hyperazoturie appréciable; il est enfin certains cas où l'acholie pigmentaire constitue le symptôme dominant. Cette notion des *insuffisances hépatiques dissociées*, parmi lesquelles celle portant sur la fonction glycogénique, est importante à retenir, et on la vérifie fréquemment en étudiant les cas de diabète par anhépatie.

Diabète par anhépatie.

(Nos 41, 46, 50.)

Dans des cas très fréquents, l'insuffisance hépatique est à l'origine du diabète, constituant le *diabète sucré par insuffisance chronique du foie ou diabète par anhépatie*, décrit en 1899 par MM. Gilbert et Weil. Nous en avons poursuivi l'étude avec notre maître. Ce diabète est essentiellement caractérisé par l'existence à l'état permanent d'un syndrome urinaire formé par le réunion d'une glycosurie en général peu marquée, et à maxima alimentaires nettement accentués, d'une hypoazoturie plus ou moins prononcée, d'une indicanurie variable; ces signes traduisent l'insuffisance du foie révélée d'autre part par l'action favorable de l'extrait hépatique. Pour n'être plus un signe d'insuffisance hépatique, l'urobilinurie n'en est pas moins un signe important qui, révélateur de la cholémie, témoigne bien de l'origine hépatique du diabète.

Nous ne pouvons insister ici sur les détails de ce syndrome urinaire auquel peuvent se joindre des modifications légères et variables de la consistance du foie. Nous rappellerons seulement que si les signes cardinaux du diabète sont en général absents (polyurie, polydipsie, polyphagie, autophagie), la plupart de ses complications peuvent s'y rencontrer (gingivite expulsive, troubles nerveux, anthrax, cataracte, etc.); cette forme clinique constitue donc un véritable diabète et non une simple glycosurie alimentaire.

Ce diabète est curable, rarement de façon spontanée, mais toujours par le traitement. Les conséquences graves du diabète s'y voient rarement; les malades ne succombent ni aux gangrènes ni au coma; ils sont pourtant quelquefois touchés par la tuberculose. Le plus souvent ils meurent avec leur diabète, non de leur diabète.

Très fréquent, le diabète par anhépatie s'observe surtout chez l'homme et chez l'homme âgé. Souvent nous avons pu saisir, avec M. Gilbert, le moment pathologique de l'apparition du syndrome. Ce fut chez les uns une crise de colique hépatique, chez d'autres une grippe, une fièvre typhoïde, une pneumonie, un érysipèle, qui mirent le diabète en évidence; nous l'avons vu survenir du fait de la grossesse. Enfin, nous avons récemment pu mettre en lumière le rôle de certaines affections hépatiques latentes dans sa produc-

tion, et notamment de la cholémie familiale, dont l'existence antérieure peut être retrouvée chez bon nombre de malades atteints de diabète par anhépatie.

En analysant les conditions qui président à l'apparition de ce diabète, nous avons montré qu'il faut non seulement qu'il y ait insuffisance hépatique, mais encore que l'appétit soit conservé et que l'alimentation sucrée excède ce que le foie est encore capable de fixer. Il faut en outre que le malade vive, pour que les symptômes secondaires du diabète puissent s'établir. Enfin ce diabète reste communément un petit diabète, et on doit pour le constater faire l'examen fractionné des urines et reconnaître la glycosurie digestive.

Or, ces conditions sont rarement réalisées dans les cirrhoses atrophiques ou hypertrophiques accompagnées d'insuffisance, d'où la rareté du *diabète par anhépatie dans les cirrhoses*. Dans les *cirrhoses atrophiques alcooliques*, il y a insufisance hépatique, mais le malade ne mange pas, et meurt rapidement; de plus il est au régime lacté, agent curateur du diabète par anhépatie, et qui rend impossible à saisir une glycosurie digestive. Vient-on pourtant dans certains cas favorables, où l'alimentation est possible au moins temporairement, où l'appétit est conservé, à pratiquer cet examen fractionné, et l'on peut constater l'ébauche du diabète par anhépatie.

Dans les cirrhoses hypertrophiques, il n'y a souvent pas d'insuffisance hépatique. Il est pourtant certains cas de *cirrhose hypertrophique alcoolique* ou *biliaire* où l'hyperhépatie fonctionnelle ne se superpose pas à l'hyperhépatie organique. Dans ces cas l'on peut observer, si (comme dans les cirrhoses biliaires) le malade est boulimique, s'il vit, si l'on pratique l'examen fractionné, l'existence d'un véritable diabète par anhépatie qui parfois est assez notable et s'accompagne de symptômes secondaires, notamment de gingivite expulsive.

Ces cas viennent donc à l'appui de la conception pathogénique du diabète par anhépatie chronique sans lésions du foie, et l'on ne saurait arguer de la rareté du diabète dans les cirrhoses pour nier le rôle de l'insuffisance hépatique dans sa production.

Hyperhépatie.

(N°ˢ 18, 19, 41, 50, 96.)

A côté des troubles par défaut de fonctionnement du foie, il en est d'autres qui relèvent de l'excès de fonctionnement, de l'hyperhépatie. Leur notion découle nettement des constatations que nous avons faites avec M. Gilbert en étudiant certaines cirrhoses biliaires et certains diabètes.

Chaque fonction hépatique peut être isolément exagérée ; d'autres fois toutes les fonctions du foie ou du moins plusieurs d'entre elles sont simultanément exagérées. Dans certains cas de cirrhose biliaire hypertrophique nous avons

pu, comme nous l'avons dit plus haut, mettre en évidence l'hyperhépatie fonctionnelle (hyperbiligénie, hyperazoturie, hyperglycogénie, ou du moins exagération du pouvoir fixateur du sucre par le foie) et anatomique (hypertrophie du foie, hyperplasie des cellules hépatiques et des canalicules biliaires)

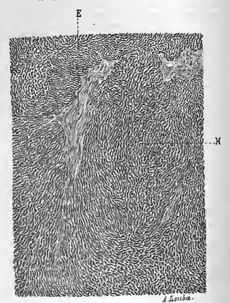


Fig. 12. — Hyperhépatie organique dans un cas de cirrhose biliaire hypersplénomégalique s'étant accompagnée d'hyperhépatie fonctionnelle ; en E espace porte sclérosé.

(fig. 12). De même dans les cirrhoses pigmentaires nous avons pu, avec MM. Gilbert et Castaigne, démontrer l'existence de l'hyperhépatie, prouvée par l'hypersidérose, l'hyperatozurie, l'hyperglycémie. Nous l'avons enfin mise en évidence dans certaines cirrhoses alcooliques hypertrophiques avec ou sans diabète.

Dans la cholémie familiale, les ictères chroniques simples et les autres affections biliaires, nous avons parfois relevé des indices d'hyperfonctionnement hépatique ; à ce propos, nous nous sommes demandé si la cholémie ne

jonait pas par elle-même un rôle dans la production de cette hyperhépatie, comme dans d'autres hyperhépaties fonctionnelles (estomac, reins) et dans certaines hypertrophies cellulaires et organiques. Enfin, nous avons pu analyser de plus près un grand nombre de cas de diabète, et y fixer de manière plus précise le rôle de l'hyperhépatie.

Diabète par hyperhépatie.

(N°s 18, 19, 41, 50, 96, 100, 101.)

A côté des cas où l'hyperhépatie s'accompagne de lésions du foie, il en est dans lesquels, avec ou sans hypertrophie simple de l'organe, il y a hyperhépatie fonctionnelle, se traduisant par un type spécial de diabète que nous avons, avec M. Gilbert, désigné sous le nom de *diabète par hyperhépatie.*

Ce diabète, dont nous avons observé de nombreux exemples, a des caractères bien différents du diabète par anhépatie. La *glycosurie* y est beaucoup plus marquée, variant d'ordinaire entre 100 et 150 grammes par vingt-quatre heures, pouvant atteindre 600 grammes et plus.

L'*examen froctionné* montre, comme dans le diabète par anhépatie, des variations assez grandes dans le taux horaire du sucre émis, et l'influence certaine de l'alimentation. Mais les maxima s'observent à des heures très éloignées des repas, en général quatre à cinq heures et plus après ceux-ci ; le maximum qui suit le dîner est d'ordinaire plus élevé que celui qui suit le déjeuner, si bien que c'est dans la nuit ou même vers le matin que la plus grande quantité de sucre est éliminée. En général, on n'observe pas d'ailleurs de maxima et de minima aussi tranchés que dans le diabète par anhépathie.

Parallèlement au chiffre élevé du sucre, on constate souvent un notable degré d'*azoturie*. On note de plus l'absence des signes d'insuffisance hépatique.

La *glycosurie alimentaire provoquee*, lorsque nous en avons fait l'épreuve a donné des résultats tout différents de ceux qu'on obtient dans l'anhépatie, sans passage immédiat du sucre ingéré, mais avec élimination tardive d'une quantité de sucre beaucoup plus considérable que normalement, ce qui semble indiquer une formation plus abondante de sucre par le foie, sous l'influence d'un excès d'apport. Enfin une autre épreuve donne souvent des résultats très caractéristiques c'est l'emploi de l'extrait hépatique qui ici, comme nous l'avons maintes fois remarqué, fait souvent augmenter la glycosurie, mais ne la diminue pas.

A côté de ces caractères du syndrome urologique, d'autres éléments du diagnostic peuvent être fournis par l'*examen objectif du foie* qui est souvent augmenté de volume, mais en dehors des cas où il y a cirrhose coexistante, peu modifié dans sa consistance et dans sa forme.

Il est un symptôme auquel nous avons pu attribuer avec M. Gilbert une

signification précise; l'*hépatalgie*. Relativement fréquente dans cette forme de diabète, la douleur hépatique a une intensité très variable; souvent c'est une simple sensation de fatigue, les malades disent sentir leur foie, et la palpation profonde de la région hépatique provoque une certaine sensibilité; dans d'autres cas la douleur est plus accusée et la sensibilité de la région peut être assez vive pour gêner l'exploration du foie et empêcher sa délimitation exacte; elle peut quelquefois égaler par son intensité celle de la congestion hépatique d'origine cardiaque.

L'hépatalgie est un des symptômes qui témoignent de l'existence d'un trouble hépatique dans le diabète; elle fait communément défaut dans le diabète par anhépatie, alors que nous l'avons assez fréquemment rencontrée lors de diabète par hyperhépatie. Elle nous paraît directement en relation avec le travail excessif imposé au foie par le diabète; nous avons en effet noté le parallélisme entre la glycosurie et l'hépatalgie; nous avons vu l'augmentation de la douleur hépatique correspondre à une élévation du taux de la glycosurie et la diminution de celle-ci marcher de pair avec l'atténuation de l'hépatalgie. C'est donc l'excès même du travail auquel est soumis l'organe glycoso-formateur qui entraîne sa sensibilité. L'hépatalgie doit par suite être retenue comme un des symptômes qui permettent de porter le diagnostic de diabète par hyperhépatie.

A part ces symptômes, les autres signes objectifs sont variables et l'habitus général est loin d'être toujours le même. La multiplicité des éléments étiologiques qui peuvent intervenir pour provoquer l'hyperhépatie explique la variété des symptômes et de l'évolution clinique suivant les malades. Nous avons en effet pu rattacher à l'hyperhépatie le diabète qui accompagne les cirrhoses hypertrophiques pigmentaires, certaines cirrhoses alcooliques (voir pages 50 et 51). C'est également l'hyperhépatie qui, selon nous, rend compte de certains diabètes nerveux et notamment du diabète associé à l'acromégalie, de certains diabètes traumatiques, enfin du diabète dit pancréatique, dans lequel la lésion pancréatique paraît n'agir qu'en provoquant l'hyperfonctionnement hépatique. D'ailleurs, nous avons observé avec M. Gilbert nombre de cas vérifiés anatomiquement dans lesquels existaient de graves altérations pancréatiques. Celles-ci semblaient bien la cause vrai du diabète, ayant déterminé secondairement l'hyperhépatie fonctionnelle et organique. De tels faits ne sont nullement contraires à la théorie que nous défendons. Ils permettent de la préciser en montrant que les causes du diabète par hyperhépatie sont multiples, mais qu'elles agissent toujours en provoquant l'hyperfonctionnement hépatique et la glycosurie consécutive.

Le diabète par hyperhépatie a ordinairement une évolution beaucoup plus rapide que le diabète par anhépatie. Si parfois il revêt l'allure d'un diabète constitutionnel, fréquemment héréditaire (et lié dans certains cas, comme le diabète par anhépatie, à la cholémie familiale et aux diverses affections de la famille biliaire), il peut, dans nombre de cas, entraîner la mort de fait du coma diabétique, de la tuberculose pulmonaire consécutive, ou enfin

de la cachexie qu'amène rapidement la déperdition considérable de sucre et d'urée observée chez certains malades. Un traitement méthodiquement conduit peut toutefois exercer une action très favorable sur son évolution (voir page 114).

Hémorragies et maladies du foie.

(N[os] 53, 47, 50, 98 et *Thèse* de VAREILLAUD [1].)

A diverses reprises, nous sommes revenus, M. Gilbert et moi, sur le rôle, fondamental de la cholémie familiale des autres affections composant la famille biliaire et de certaines affections du foie (stéatose hépatique latente) dans la production d'hémorragies diverses souvent fort abondantes. C'est ainsi que nous avons relevé, avec une fréquence extrême, l'existence d'épistaxis de croissance chez nos malades atteintes de cholémie familiale. Nous avons de même noté chez eux l'existence de gingivorragies, de ménorragies, de fausses hémoptysies, de gastrorragies, de métrorragies, de purpura, etc. ; ainsi se constitue parfois une véritable *forme hémorragique de la cholémie familiale* qui, selon nous, comprend la plupart des faits jusqu'ici qualifiés d'*hémophilie* ; plusieurs de nos cas étaient, à cet égard, démonstratifs. Désormais, en présence d'hémorragies abondantes, il faudra toujours penser à la cholémie familiale comme à une des principales causes susceptibles de les produire et chercher aussi l'existence possible d'une autre altération du foie et des voies biliaires. Toutefois ce n'est vraisemblablement pas seulement la cholémie seule qui intervient pour produire ces hémorragies. Le trouble fonctionnel du foie doit être invoqué, et des constatations cliniques peuvent être rapprochées des intéressantes recherches expérimentales de M. Doyon sur le rôle des altérations hépatiques dans la production des hémorragies. Il faut d'ailleurs faire jouer également un rôle à la prédisposition individuelle. Mais cette dernière remarque n'enlève rien au rôle pathogénique capital des affections biliaires ou hépatiques, et c'est en les visant par un traitement approprié, que l'on peut triompher de ces hémorragies. Maintes fois nous avons vu le régime d'une part, l'opothérapie hépatique d'autre part agir efficacement sur des hémorragies en apparence primitives, en réalité liées à une affection latente du foie et des voies biliaires et traduisant l'altération fonctionnelle de l'organe.

1. VAREILLAUD. De l'ictère acholurique hémorragipare et des hémorragies au cours de l'ictère acholurique. *Thèse* de Paris, 1901.

V. — Syndrome d'hypertension portale.

Au cours des maladies du foie et des voies biliaires, on voit communément apparaître une série de symptômes qui découlent soit du syndrome d'hypertension portale, soit du syndrome complémentaire d'hypotension sushépatique. Comme l'a fait remarquer le professeur Gilbert en étudiant ces syndromes, c'est que ces maladies sont capables de jouer le rôle d'une véritable écluse pathologique interposée au niveau du foie sur le parcours du sang veineux, il y a de ce fait hypertension en deçà, débit insuffisant, hypotension au delà.

Nous avons, avec notre maître, complété sur bien des points l'étude de ce syndrome, et montré dans l'ensemble des maladies du foie et des voies biliaires le rôle considérable de l'hypertension portale en en précisant les raisons anatomiques.

Les éléments principaux du syndrome d'hypertension portale sont l'opsiurie, l'ascite, la splénomégalie, les hémorroïdes, les hémorragies gastro-intestinales, le développement anormal de la circulation sous-cutanée abdominale.

L'opsiurie semble le symptôme le plus précoce, ensuite apparaît l'un ou l'autre des symptômes suivant les cas et le syndrome se constitue peu à peu. Nous n'avons pas consacré d'étude spéciale à l'ascite, ni à la circulation sous-cutanée abdominale ; en revanche nous avons étudié les autres signes; nous avons pu montrer, que par leur connaissance, et notamment grâce à l'opsiurie, on pouvait dépister dans bon nombre de cas un *syndrome dissimulé d'hypertension portale*. Dans les cirrhoses biliaires notamment l'opsiurie est à peu près constante, et, d'autre part, on remarque que la splénomégalie y relève en grande partie de la congestion passive ; souvent on note une ébauche de circulation collatérale sous-cutanée, des hémorroïdes. des hémorragies gastro-intestinales, et, à la fin de la vie, quelquefois une légère ascite ; aussi doit-on faire une place au syndrome d'hypertension portale dans l'histoire des cirrhoses biliaires.

Nous résumons ci-dessous nos principaux travaux sur ce sujet, qui a récemment été l'objet de nouvelles et intéressantes études de MM. Gilbert et Villaret.

Opsiurie.

(N°s 30, 50 et *Thèse* de Lecerf[1].)

Avec notre maître M. Gilbert, nous avons donné le nom d'*opsiurie* (de ὄψιος « qui arrive ou se fait tard ») à un nouveau symptôme de l'hyper-

1. Lecerf. L'opsiurie. *Thèse* de Paris, 1901.

tension portale, caractérisé par ce fait que les urines émises dans les heures qui suivent les repas sont moins abondantes que celles émises dans les périodes de jeûne ; les urines sont donc *retardées*, et il existe une inversion du rythme normal de l'élimination aqueuse, accompagnée souvent d'une inversion parallèle du rythme de l'élimination azoturique.

C'est grâce à l'examen fractionné des urines que nous avons pu mettre en évidence ce phénomène, tantôt seulement ébauché, tantôt très accentué.

Divers arguments, tirés de l'étude clinique du symptôme, de ses connexions, de ses conditions étiologiques, de son évolution, de sa disparition sous certaines influences thérapeutiques, et notamment sous celle du massage direct du foie, permettent d'affirmer que l'opsiurie est bien due au retard de l'absorption aqueuse au niveau de l'intestin, du fait de l'hypertension portale, retard qui entraîne à son tour celui de l'élimination aqueuse au niveau des reins. Elle a d'ailleurs été récemment réalisée expérimentalement par MM. Gilbert et Villaret.

C'est donc dans les maladies du foie qui amènent le syndrome d'hypertension portale que se rencontre l'opsiurie. Les maladies du cœur et des reins, si elles entraînent certaines modifications de l'élimination urinaire, ne semblent pas s'accompagner d'opsiurie.

Le grand intérêt de l'opsiurie, c'est qu'elle est précoce et se rencontre avant les autres symptômes qui composent le syndrome d'hypertension portale ; elle existe dès la phase préascitique des cirrhoses alcooliques et se rencontre dans les cirrhoses biliaires, dans les cirrhoses pigmentaires, dans certains cas de foie cardiaque ; elle se voit même dans des cas de lithiase biliaire, de cholémie familiale, etc., dans lesquels l'hypertension portale reste latente. Sa recherche est donc fort importante, puisqu'elle permet de juger de l'état de la perméabilité hépatique, et de reconnaître dès son début l'hypertension portale ; c'est la constatation de ce symptôme qui nous a amené avec M. Gilbert à décrire un syndrome de l'hypertension portale au cours des cirrhoses biliaires, et à faire jouer un rôle à cette hypertension dans la production de certains des symptômes de la cholémie familiale et des autres affections des voies biliaires.

L'opsiurie, à nouveau étudiée récemment par M. Villaret dans sa thèse, est souvent associée à un autre signe relevant de la même cause et caractérisé par les variations quotidiennes du taux des urines, signe décrit par MM. Gilbert et Lippmann sous le nom d'*anisurie*.

Le pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire.

(N°ˢ 56, 67.)

Nous avons décrit avec le professeur Gilbert un syndrome rappelant de très près l'ulcère stomacal et dû à la superposition, chez les malades appar-

tenant à la famille biliaire, de douleurs stomacales dues à la dyspepsie hyperpeptique, et d'hématémèses (avec ou sans melæna) relevant de l'hypertension portale. Chez ces malades, le diagnostic d'ulcère stomacal est communément porté; la confusion est d'autant plus facile que l'affection des voies biliaires, s'il s'agit par exemple de cholémie familiale, est souvent elle-même méconnue. Pourtant il n'y a pas ulcère au sens que l'on donne d'ordinaire à ce mot, mais *varice ulcérée*, comme le prouvent les constatations cliniques et anatomiques que nous avons faites. Le diagnostic clinique peut, d'ailleurs, être fait. Les douleurs, en effet, même si elles sont précoces, ne sont pas immédiates après les repas; les hématémèses, si elles sont abondantes, sont constituées par du sang veineux rouge foncé, et non du sang artériel. L'examen objectif peut révéler une hypertrophie hépatique et surtout une hypertrophie splénique, susceptible de rétrocéder au moment des hémorragies, ce qui montre bien le rôle de l'hypertension portale dans la production de celles-ci. Souvent d'ailleurs on constate également la présence d'hémorroïdes saignantes ou non, dues à la même cause. Enfin on peut relever divers symptômes révélateurs de la cholémie, soit chez le malade examiné, soit chez ses parents, et l'examen du sérum permet, joint à tous ces éléments, d'éviter de confondre avec l'ulcère stomacal vrai ce pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire dont l'existence est loin d'être exceptionnelle; nous l'avons, en effet, rencontré soit au cours de la cholémie familiale, soit au cours d'affections plus marquées des voies biliaires (splénomégalie méta-ictérique, cirrhoses biliaires, etc.). C'est un fait de splénomégalie méta-ictérique qui nous a permis de préciser les caractères de la lésion gastrique, véritable *hémorroïde gastrique* ulcérée, et de constater au niveau du foie les lésions minimes mais réelles commandant l'hypertension portale. Il était comparable aux cas d'affections du foie d'origine veineuse et notamment de *cirrhose alcoolique hypertrophique anascitique*, dans lesquels nous avons vu un pseudo-ulcère analogue évoluer cliniquement, causé de même par la rupture d'une varice gastrique.

De ces faits de pseudo-ulcère, on doit rapprocher ceux dans lesquels l'hémorragie gastrique amène par ses caractères la confusion avec le cancer stomacal ou intestinal. Chez plusieurs malades atteints de lithiase biliaire, nous avons vu des *vomissements noirs* ou du *melæna* survenir sans douleurs associées, et être considérés comme les signes révélateurs d'un néoplasme, alors que l'évolution a prouvé qu'il s'agissait d'hémorragies symptomatiques de l'affection biliaire.

Ces faits constituent à notre avis un chapitre important de la pathologie gastrique, en raison des erreurs de diagnostic et de traitement auxquelles ils peuvent donner lieu.

Hémorroïdes. Leur origine hépatique.

(N° 74 et *Thèse* de JOUANNE[1].)

Le rôle de la congestion et notamment de la congestion passive d'origine portale dans la production des hémorroïdes a longtemps été considéré comme capital. Toutefois, dans ces dernières années, on a tenté de démontrer l'influence prépondérante des causes locales, mécaniques (étranglement sphinctérien) ou infectieuses (endophlébite précédant la dilatation veineuse). L'influence des affections lointaines dans la production des hémorroïdes, sans être niée formellement, a été discutée et considérée comme nulle dans la majorité des cas.

Or, une observation actuellement fort étendue nous a conduits à des conclusions opposées d'après lesquelles le rôle de la *congestion passive portale par altération hépatique* reste prépondérante.

Toute une série d'arguments peuvent être apportés à l'appui de l'origine hépatique des hémorroïdes.

L'étiologie montre leur fréquence dans toutes les affections du foie, qu'elles soient d'origine biliaire ou veineuse, qu'elles soient évidentes ou latentes. Leur existence dans les cirrhoses alcoolique, atrophique ou hypertrophique, est hors de doute; elles se retrouvent également lors de cirrhose latente, de cirrhose graisseuse latente, de stéatose hépatique latente.

De même, toutes les affections composant la *famille biliaire* peuvent s'accompagner d'hémorroïdes : *cirrhoses biliaires, ictères chroniques simples, splénomégalies méta-ictériques, lithiase biliaire, cholémie simple familiale.* Dans ce dernier cas, la maladie biliaire étant communément méconnue, les hémorroïdes sont souvent considérées à tort comme primitives.

Dans la *lithiase biliaire* nous avons pu préciser leur fréquence; sur 20 malades atteints tous de lithiase avérée, mais souvent légère, 17 avaient eu des hémorroïdes soit avant, soit après leur première crise de coliques hépatiques. Cette énorme proportion d'hémorroïdaires — 85 pour 100 — montre qu'il y a là plus qu'une simple coïncidence[2]. Les hémorroïdes traduisent bien un trouble de la circulation intra-hépatique, conséquence de lésions des voies biliaires profondes associées aux lésions vésiculaires.

Si la plupart des affections du foie s'accompagnent ainsi d'hémorroïdes, c'est qu'elles entraînent de l'*hypertension portale*. Celle-ci commande la dilatation des veines hémorroïdales, et se comprend d'ailleurs facilement

1. JOUANNE. Contribution à l'étude de l'origine hépatique des hémorroïdes. *Thèse* de Paris, 1905.

2. Dans une statistique faite par M. Jouanne dans le service de M. Gilbert, il n'a trouvé sur plus de 100 malades hospitalisés pour des affections quelconques que 28 pour 100 d'hémorroïdaires, chiffre qui s'oppose à celui que nous publions; et parmi les hémorroïdaires ainsi rencontrés, près de 80 pour 100 présentaient des troubles hépatiques avérés ou latents.

lorsqu'on se rappelle le retentissement facile de lésions même minimes des voies biliaires sur la circulation portale.

Les hémorroïdes peuvent exister seules ou s'associer à d'autres conséquences de l'hypertension portale parmi lesquelles les *hématémèses*, la *splénomégalie*, la *circulation sous-cutanée abdominale*. On peut même observer parfois un balancement entre ces divers symptômes, notamment entre les hémorroïdes, les hématémèses, la splénomégalie, ce qui prouve bien leur origine commune.

La fréquence des hémorroïdes et leur précocité, comparées aux autres conséquences de l'hypertension portale, se comprennent aisément puisque celles-ci se produisent *au point le plus déclive de la circulation portale*, où l'action de la stase doit se faire sentir le plus nettement, si surtout l'on tient en outre compte de l'existence du sphincter anal et des conditions circulatoires à ce niveau.

Quant aux *lésions veineuses*, elles sont caractérisées principalement par l'hypertrophie fibreuse et fibro-musculaire de la tunique moyenne; à ces lésions peuvent s'associer des lésions d'endophlébite, mais elles semblent être conséquence plutôt que cause de la dilatation veineuse.

Les hémorroïdes ainsi comprises ont une *valeur diagnostique* considérable, puisque souvent elles constituent le signe révélateur d'une affection hépatique latente.

Elles ont parfois une *signification pronostique favorable*, le flux sanguin hémorroïdaire diminuant la pléthore portale et atténuant certaines de ces conséquences. Quelquefois cependant les hémorragies hémorroïdaires peuvent, par leur répétition, créer chez certains hépatiques un état d'anémie grave, et avoir par là même un pronostic sévère.

Le *traitement* apporte une nouvelle preuve du rôle de l'hypertension portale dans la production des hémorroïdes. Le *massage direct du foie*, pratiqué dans deux de nos cas par M. de Frumerie, a en effet eu une action favorable rapide et indiscutable, qui ne peut s'expliquer que par une action sur la circulation intra-hépatique.

Rate hépatique.

(N°s 64, 78, 81.)

Parmi les causes susceptibles d'entraîner des modifications de volume de la rate, les maladies du foie occupent une place considérable. Si leur rôle est souvent méconnu, c'est que, d'une part, on ne tient pas compte de l'influence souvent exercée par les affections latentes du foie, d'autre part, on s'explique mal la physiologie pathologique de la splénomégalie. Aussi, avec le professeur Gilbert, avons-nous récemment jugé utile de faire une étude d'ensemble de la *rate hépatique*, telle qu'elle doit être actuellement comprise.

La splénomégalie peut être légère et appréciable seulement par la percussion. Plus souvent, la palpation permet de la percevoir, débordant plus ou moins le rebord costal, ordinairement obliquement dirigée. L'hypertrophie peut atteindre des dimensions considérables (*hypersplénomégalie*), et souvent alors l'abdomen et le thorax sont déformés du côté gauche (*ventre splénique*). L'application du stéthoscope permet ordinairement de percevoir à son niveau un *souffle splénique*. L'organe devient plus tendu, plus dur, et peut même acquérir une consistance pierreuse. Parfois la splénomégalie est indolente, plus souvent elle s'accompagne de gêne, de pesanteur dans l'hypocondre gauche ; quelquefois le malade accuse un véritable *point de côté splénique*, et la palpation peut être gênée par la *splénalgie* lorsque celle-ci est prononcée.

La splénomégalie peut aller en augmentant avec les progrès de l'affection hépatique causale. Elle peut, après avoir acquis un certain volume, fréquemment hors de proportion avec l'hépatomégalie, rester stationnaire. Elle se modifie souvent aussi brusquement, soit du fait d'une affection intercurrente, soit surtout à la suite d'*hémorragies gastro-intestinales*. Nous avons vu la rate perdre la moitié ou les trois quarts de son volume à la suite d'hématémèses abondantes dans des cas de cirrhose alcoolique, de cirrhose biliaire, de splénomégalie méta-ictérique, etc.

D'autres symptômes sont souvent associés à la splénomégalie et en éclairent la signification, car ils relèvent surtout de l'hypertension portale (*hémorroïdes, circulation supplémentaire, ascite*, etc.). Comme nous venons de le dire à propos des hémorroïdes, un balancement peut s'établir entre ces symptômes, la splénomégalie diminuant à la suite des hémorragies gastriques ou hémorroïdaires.

Les *lésions* de la rate hépatique varient suivant l'ancienneté de la splénomégalie. Examine-t-on une rate hypertrophiée du fait d'une maladie de foie récente, les lésions congestives dominent; si la rate est hypertrophiée de longue date, les lésions fibreuses prennent plus d'importance. Ces deux étapes des lésions de la rate hépatique, lésions de *congestion*, puis de *sclérose hypertrophique*, les rendent de tous points comparables à celles du foie cardiaque dans lequel la congestion passive précède la cirrhose cardiaque hypertrophique. On peut observer, en outre, des lésions réactionnelles des cellules de la pulpe, d'ailleurs variables et ordinairement peu marquées.

Les affections qui entraînent ces altérations de la rate sont très nombreuses, mais ce sont surtout les maladies du foie ayant leur point de départ dans une altération veineuse ou biliaire qui leur donnent naissance. Parmi les affections d'origine veineuse, les *cirrhoses alcooliques* occupent la première place; alors même qu'elles sont latentes (c'est souvent le cas de la cirrhose hypertrophique anascitique), elles peuvent s'accompagner d'une splénomégalie marquée, parfois prise pour une splénomégalie primitive.

Les *affections biliaires* entraînent fréquemment la splénomégalie; tantôt ce sont des maladies avérées : cirrhoses biliaires, ictères chroniques

simples, tantôt l'affection biliaire peut être méconnue, comme lors de splénomégalie méta-ictérique, (fig. 15) de lithiase biliaire, de cholémie simple familiale.

Le retentissement splénique peut s'observer encore dans d'autres affec-

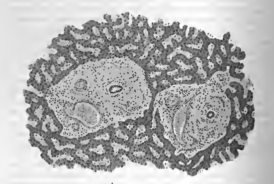


Fig. 15. — Coupe du lobe gauche du foie dans un cas de splénomégalie méta-ictérique, montrant la prédominance des lésions du canal biliaire dont la paroi conjonctive est énorme, et qui, à droite de la figure, aplatit la ramification veineuse voisine.

tions hépatiques, parmi lesquelles le *foie cardiaque*, qui s'accompagne quelquefois d'hypertrophie considérable de la rate.

Parfois même, la splénomégalie survient passagèrement, au cours d'une crise de *coliques hépatiques*, ou au moment d'un *flux bilieux*, explicable seulement par la réplétion excessive et temporaire des canaux biliaires intra-hépatiques agissant sur la circulation portale.

C'est qu'en effet dans la *physiologie pathologique* de la splénomégalie, la *congestion passive* joue le rôle capital. Sans doute d'autres éléments peuvent intervenir. Nous avons, il y a quatre ans, montré l'influence possible de la *cholémie*, dont l'action hypertrophiante doit s'exercer sur la rate comme sur les autres viscères ; l'*infection*, peut-être aussi l'*anémie*, interviennent dans la production des lésions réactionnelles de la pulpe splénique et ont leur part dans l'hypertrophie de l'organe. Mais à eux seuls ces divers éléments pathogéniques ne sauraient expliquer la splénomégalie. La congestion passive en est la cause fondamentale. L'évolution clinique le prouve, notamment par la rétrocession de la rate après les hémorragies, et par l'association possible de la splénomégalie à d'autres symptômes dus à l'hypertension portale. L'aspect macroscopique et histolo-

gique de la rate démontrent l'importance de la congestion. L'examen du foie apporte des arguments convaincants, en montrant, même alors qu'il paraît objectivement normal, des lésions témoignant de la gêne apportée à la circulation portale, qu'il y ait espace portite totale ou seulement angiocholite : dans ce dernier cas, en effet, le canal biliaire hypertrophié peut, dans l'espace, comprimer la ramification veineuse voisine, et y gêner le cours du sang (fig. 14). Expérimentalement enfin la simple dilatation des voies biliaires entraîne un trouble de la circulation porte et la splénomégalie consécutive.



Fig. 14. — Coupe du lobe droit du foie dans un cas de splénomégalie méta-ictérique, qui montre la compression que peut exercer le canal biliaire hypertrophié sur la ramification portale dont la lumière présente une disposition en croissant.

La congestion passive est donc bien l'élément pathogénique dominant dans la production de la rate hépatique. Celle-ci acquiert ainsi un volume considérable favorisé d'ailleurs par l'âge (enfance surtout) et peut-être certaines conditions de prédisposition individuelle ou familiale. Une telle splénomégalie peut souvent faire croire à une splénomégalie primitive. N'y a-t-il pas également des cas où une cirrhose cardiaque est prise pour une maladie primitive du foie, la lésion cardiaque étant restée latente ou méconnue? *Le foie commande à la circulation portale comme le cœur à la circulation veineuse générale*, et toute altération de cet organe, qu'elle soit cliniquement avérée, ou seulement histologiquement perceptible, est susceptible d'entraîner une répercussion splénique.

Splénomégalies primitives et maladie de Banti.

(N°s 64, 78, 81.)

Depuis plusieurs années, nous insistons sur la nécessité de reviser, à la lumière des faits de splénopathie d'origine hépatique observés par nous, les cas nombreux publiés sous le nom de splénomégalie primitive ou de maladie de Banti. C'est ce travail de revision que nous avons récemment fait, en analysant la plupart de ces faits, et en insistant surtout sur la *maladie de Banti*, c'est-à-dire la *splénomégalie avec cirrhose hépatique*.

Parmi les cas qui ont été rattachés à ce groupe morbide, un certain nombre peut en être écarté, l'affection hépatique y étant la conséquence de l'*alcoolisme*, du *paludisme* ou de la *syphilis*, auxquels Banti refuse toute influence dans la production de l'affection isolée par lui.

Il en est une longue série d'autres que la notion d'une *affection biliaire* causale explique. Le diagnostic de *cirrhose biliaire hyper-splénomégalique*, celui d'*ictère chronique hépato-splénomégalique* ou *splénomégalique* convient à certains d'entre eux, où l'ictère existait, mieux que celui de maladie de Banti accompagnée d'ictère. Dans d'autres, le tableau clinique est celui des

splénomégalies méta-ictériques, dans d'autres encore l'existence de *lithiase biliaire* évidente permet d'expliquer par l'affection hépatique la splénomégalie. Il est des cas dans lesquels l'affection biliaire est moins apparente, mais qui, d'après certains symptômes, et notamment l'existence d'*hématémèses*, peuvent être rangés dans le groupe des *splénomégalies anictériques* liées à la *cholémie familiale*. Reste enfin un assez grand nombre d'observations dans lesquelles les renseignements publiés sont insuffisants pour permettre un diagnostic précis, mais qui n'établissent nullement la nature primitive de la splénomégalie.

L'étude anatomique de ces faits donne des résultats analogues. La distinction établie par Banti, par Litten, etc., entre la rate stasique des cirrhoses du foie et la rate de la maladie de Banti ne peut être maintenue. Plusieurs cas publiés avec examen anatomique montrent des lésions de stase veineuse manifeste, et, si elles ne sont pas mentionnées dans tous les cas, c'est soit qu'elles ont été niées d'emblée, sans examen suffisant, soit qu'il s'agissait de cas de date ancienne, dans lesquels la sclérose était devenue prédominante. Les lésions sont celles de la *rate hépatique*, congestives, puis scléreuses, lésions purement passives, et ne justifient pas l'hypothèse d'après laquelle le processus initial se passerait au niveau de la rate.

La maladie de Banti n'est donc nullement un type morbide bien établi, et la plupart des faits publiés sous ce nom sont des exemples de splénomégalie d'origine hépatique. Sans doute il existe une pathologie primitive de la rate : les tumeurs de cet organe, la tuberculose splénique primitive, la splénomégalie des affections du sang, la splénomégalie palustre, sont autant d'exemples d'hypertrophie de la rate indépendante d'une altération du foie. Mais les splénomégalies dues à ces causes ne représentent qu'un petit nombre de celles que l'on peut observer, et le plus souvent, *en présence d'une grosse rate, il faut du côté du foie chercher la cause de son hypertrophie*. C'est l'altération du foie qui explique bien des symptômes attribués à la maladie de Banti, la teinte pâle jaune ou franchement ictérique du tégument, ou parfois sa teinte brunâtre ou bistrée, les hémorragies gastriques ou intestinales, l'ascite, enfin la splénomégalie elle-même.

La *physiologie pathologique* d'une pareille hypertrophie splénique peut actuellement être précisée et nous avons dit plus haut le rôle respectif de l'infection, de la cholémie, de la congestion passive. La prédominance de la splénomégalie, alors que d'autres conséquences de l'hypertension portale font défaut ou restent peu développées, peut s'expliquer par la notion des *hypertensions portales partielles*, comparables aux *asystolies partielles*.

II

L'AUTO-INFECTION DIGESTIVE

SES CAUSES ET SES CONSÉQUENCES

I. — La diathèse d'auto-infection.

(N°s 23, 25, 39, 58, 62, 71, 72, 90, 96, 100, 101.)

A l'état normal, le tube digestif est peuplé de germes dans toute son étendue et ceux-ci envahissent plus ou moins la portion terminale des conduits glandulaires qui viennent s'ouvrir dans sa cavité : canal de Sténon, voies biliaires extra-hépatiques, canal pancréatique, cavité appendiculaire sont ainsi plus ou moins envahis par des germes aérobies et anaérobies, ceux-ci pénétrant plus profondément que ceux-là (Gilbert et Lippmann).

Toutes les bactéries qui habitent ainsi le tube digestif et les conduits des glandes annexes menacent la santé de l'homme à la fois par les poisons qu'elles élaborent et les infections qu'elles sont prêtes à occasionner.

Si la question des *auto-intoxications* par les poisons microbiens du tube digestif a été de longue date soulevée dans les leçons bien connues du professeur Bouchard, et précisée depuis à maintes reprises, notamment dans les travaux de MM. Charrin et Le Play et dans les études récentes du professeur Roger, celle des *auto-infections* a beaucoup moins retenu l'attention.

Pourtant elle est d'une importance capitale. Un très grand nombre d'états pathologiques et de troubles morbides sont, en effet, suscités par les microbes qui pullulent dans le tube digestif et les conduits excréteurs des glandes, attendant une occasion favorable pour envahir la portion intraglandulaire de ces conduits et associer à l'infection cavitaire physiologique l'infection pariétale ou interstitielle pathologique.

Sans doute l'auto-infection *secondaire* est bien connue et souvent invoquée; elle survient à la faveur d'états pathologiques préalables qui enlèvent à l'organisme sa résistance et rompent brusquement à son détriment l'équilibre normalement établi entre lui et les microbes qui l'habitent.

Mais l'auto-infection est beaucoup plus fréquemment encore *primitive*.

C'est celle-ci que nous avons surtout étudiée avec le professeur Gilbert. Nous avons montré que, se produisant sans cause occasionnelle saisissable, elle survient sous l'action d'une prédisposition organique congénitale, familiale et héréditaire pour laquelle nous avons proposé le nom de *diathèse d'auto-infection*.

Assurément nous n'avons pu préciser exactement en quoi consiste cette diathèse, déterminer si elle a un fondement anatomique ou histologique, ou encore si elle relève d'un trouble fonctionnel. N'est-on pas encore actuellement dans la même incertitude en ce qui concerne la prédisposition à la tuberculose, pourtant difficilement contestable? Cette prédisposition familiale et héréditaire ressort toutefois avec évidence de nombreuses constatations anatomiques et cliniques; en dehors d'elle, on ne trouve d'ailleurs aucune cause par laquelle expliquer la genèse des auto-infections primitives.

Sous sa seule action apparente, les germes que renferme le tube digestif peuvent en envahir la paroi; ceux qui habitent les conduits glandulaires annexes peuvent agir de même vis-à-vis d'eux, et en même temps ils les pénètrent plus profondément, infectant leurs ramifications intra-glandulaires; enfin ces germes, ayant franchi les barrières que leur opposait l'état physiologique, peuvent se répandre dans l'organisme entier.

Des lésions inflammatoires du tube digestif, des canalicules glandulaires et des glandes, ainsi que des divers organes de l'économie, sont nécessairement la conséquence de ces infections.

Quelquefois aiguës, elles affectent le plus souvent une allure chronique, à l'inverse de celles qui découlent de l'auto-infection secondaire, et cela se comprend aisément en raison des conditions différentes dans lesquelles se réalise l'auto-infection.

Suivant la réaction défensive opposée par l'organisme, suivant la virulence des germes envahisseurs, les conséquences de ces auto-infections sont variables. A n'envisager que les canalicultes glandulaires, elles peuvent être *catarrhales* ou devenir *pyogènes* (suppurations biliaires, pancréatiques, appendiculaires, parotidiennes, etc.), *lithogènes* (lithiase biliaire, pancréatique, appendiculaire, salivaire, intestinale, etc.), *cirrhogènes* (cirrhoses biliaire, pancréatique, salivaire, sclérose appendiculaire, etc.).

Parmi les infections glandulaires ainsi réalisées, celle des canaux salivaires n'a qu'une faible portée. Tout autre est l'importance de l'inflammation des conduits biliaires et pancréatiques. Nous venons de montrer les multiples conséquences de l'auto-infection biliaire; plus loin, nous résumons celles de l'auto-infection pancréatique; alors même qu'il n'y a pas suppuration, il résulte des canalicultes de ces deux organes, si surtout elles sont oblitérantes, une gêne ou un arrêt dans la circulation de leurs sécrétions qui peut entraîner une double conséquence: cessation incomplète ou complète de l'arrivée dans l'intestin de sécrétions utiles à la digestion; résorption et absorption par le sang de celles-ci, c'est-à-dire, dans le cas des voies biliaires et du foie, cholémie et ictère; secondairement se produisent des

modifications glandulaires ou des perturbations fonctionnelles susceptibles de retentir sur toute l'économie; de plus, pour ce qui concerne le foie, il existe un tel rapport de contiguïté dans l'espace porte inextensible entre les ramifications portales et les conduits biliaires, que, nous l'avons vu, il y a facilement, lors d'angiocholite, compression ou inflammation secondaire des ramifications veineuses, d'où secondairement, hypertension portale, dont les effets ne tardent pas à se manifester (p. 81).

Quant à la canaliculite appendiculaire, elle tire sa gravité du rapport étroit existant entre l'appendice et le péritoine; mais à l'inverse des voies biliaires ou pancréatiques, l'appendice peut s'oblitérer sans que se développe aucune conséquence grave, puisqu'il n'est en réalité qu'un conduit sans glande.

Comme le disait récemment M. Gilbert, « on voit combien est large le substratum anatomique et fonctionnel sur lequel se dresse la pathologie qui découle de la diathèse d'auto-infection : lésions inflammatoires aiguës ou chroniques du tube digestif, des canalicules et des glandes annexes, ainsi que de divers organes à distance; troubles sécrétoires des glandes gastro-intestinales; troubles sécrétoires du foie et du pancréas (sécrétion interne et externe); cholémie; atteinte de la contractilité musculaire de l'estomac et de l'intestin, hypertension portale, etc.

« A cette énumération, il convient d'ajouter, ressortissant à un substratum chimique, l'intoxication, laquelle joue vraisemblablement d'ordinaire un rôle considérable. Elle a d'ailleurs des sources multiples : tout d'abord il faut tenir compte des poisons sécrétés par les germes mêmes de l'auto-infection; puis l'on doit réserver une place à ceux qui se forment en excès dans le tube digestif du fait des désordres qu'engendrent les troubles sécrétoires et qui, à la faveur des lésions pariétales de l'intestin, sont résorbés plus activement qu'à l'état normal; il est nécessaire de mentionner à nouveau la cholémie si fréquente; enfin il ne faut pas oublier l'intervention possible au moins dans certains cas de l'insuffisance hépatique et de l'insuffisance rénale ».

On comprend dès lors combien nombreuses peuvent être les maladies et les perturbations morbides qui se rattachent à la diathèse d'auto-infection, et combien varié peut être leur mode de production.

A l'action pathogène *directe* des germes digestifs, il convient de rattacher la lithiase biliaire et la cirrhose biliaire dont nous avons établi plus haut la nature auto-infectieuse habituelle; l'angio-pancréatite scléreuse, cause fréquente du diabète sucré, l'appendicite en sont également la conséquence, nous le montrerons tout à l'heure. A cette liste doivent être vraisemblablement ajoutés l'entérite muco-membraneuse, les ictères aigus ou chroniques, la cholémie familiale, les flux bilieux réactionnels, les stomatites, les angines, le rhumatisme articulaire aigu.

D'autres états paraissent découler *indirectement* de l'action des mêmes germes. Ainsi les hémorroïdes, le pseudo-ulcère stomacal, la splénomégalie semblent, nous l'avons dit, la conséquence de l'hypertension portale (p. 75

à 82) ; la goutte, comme le diabète, l'albuminurie, les hémorragies, le prurigo et l'urticaire, les troubles nerveux (neurasthénie, hypocondrie, mélancolie, hystérie, etc.) l'athsme, la migraine peuvent être rattachées aux troubles fonctionnels hépato-pancréatiques, à l'intoxication, cholémique ou autre.

Sans doute, nous ne soutenons pas que la diathèse d'auto-infection soit la seule cause qui produise ces troubles morbides ; l'appendicite peut être tuberculeuse ; la sclérose diabétigène relève parfois de la tuberculose et de la syphilis ; les infections biliaires peuvent être d'origine éberthienne ; de multiples intoxications interviennent dans la production de divers autres troubles, et l'asthme notamment est parfois dû à l'urémie. Il semble bien toutefois que l'auto-infection primitive joue un rôle considérable, le plus souvent prépondérant, dans la production des états et des troubles en question.

Les diverses maladies que nous rattachons ainsi à l'auto-infection primitive présentent une parenté indiscutable, constituent une famille naturelle, et nous revenons plus loin sur les connexions de l'appendicite et du diabète avec certaines d'entre elles. Sans que la liste que nous en avons donnée avec M. Gilbert soit entièrement superposable à celles qui ont été données des maladies relevant de l'arthritisme, du ralentissement de la nutrition ou de l'herpétisme, il y a cependant entre elles assez de points communs pour que les arguments qui ont été formés en faveur de l'existence d'une famille arthritique, bradytrophique ou herpétique puissent être utilisés à l'appui de la réalité de l'existence d'une *famille auto-infectieuse*.

Les liens qui unissent les membres de cette famille sont plus ou moins étroits ; ceux qui existent entre les diverses maladies des voies biliaires sont particulièrement serrés, d'où la place donnée par nous à la famille biliaire.

Par cette notion d'une famille auto-infectieuse s'explique l'apparition chez les divers membres d'une même famille ou même chez l'un d'eux de toute une série de troubles prouvant l'atteinte simultanée de la paroi du tube digestif et des canalicules annexes : entérite muco-membraneuse, appendicite, gastrite hyperpeptique, lithiase biliaire et diabète, se succèdent et évoluent sur le même terrain familial ou individuel.

Souvent la diathèse d'auto-infection tend à localiser ses effets ; dans certaines familles c'est l'appendice, ou le pancréas, ou l'amygdale qui se laissent surtout envahir, et le professeur Gilbert a insisté avec nous sur la force héréditaire des maladies biliaires.

Toutefois, même alors qu'un seul organe semble en cause, on peut histologiquement constater des indices certains d'altérations plus généralisées : les voies biliaires et pancréatiques de sujets atteints d'appendicite présentent des lésions inflammatoires en évolution, et inversement chez des sujets atteints d'angiocholite nous avons relevé l'existence d'angio-pancréatite et d'appendicite. Sans doute les polycanaliculites microbiennes ainsi constatées sont purement histologiques, mais elles n'en existent pas moins susceptibles d'entraîner dans certains cas les multiples conséquences que nous avons

énumérées; nous les décrivons plus loin à propos d'un cas de rhumatisme (p. 95).

Ainsi nous avons pu, par de nombreuses constatations anatomiques, donner une base précise[1] à la conception que nous défendons avec M. Gilbert. En résumant nos recherches sur les maladies des voies biliaires, nous avons déjà énuméré quelques-unes des preuves que nous avons données; en résumant maintenant nos études sur le diabète et son origine pancréatique, sur l'appendicite, sur le rhumatisme articulaire aigu, nous allons achever cette démonstration.

II. — Maladies du pancréas.

Sémiologie du pancréas.

(N° 97.)

Dans un récent travail d'ensemble, nous avons résumé les diverses données actuellement établies sur la sémiologie du pancréas. A côté de la douleur pancréatique parfois assez caractéristique, et des signes tirés de l'exploration physique, nous avons discuté la valeur de ceux dus à l'insuffisance et à la suppression de l'apport dans l'intestin du suc pancréatique (stéatorrhée, hypostéatolyse, azotorrhée, etc.); nous avons surtout analysé ceux résultant d'un trouble de la sécrétion interne, notamment la glycosurie. Nous avons montré que cliniquement ces signes pouvaient parfois permettre de dépister des lésions pancréatiques légères, dont les autopsies révèlent la fréquence et l'origine auto-infectieuse habituelle; l'opothérapie pancréatique paraît susceptible de modifier heureusement les troubles fonctionnels secondaires à ces lésions.

Le diabète pancréatique par auto-infection.

(N°ˢ 100, 101.)

Parmi les polycanaliculites développées à la faveur de la diathèse d'auto-infection une place importante doit être faite à la canaliculite pancréatique.

1. Nous avons surtout envisagé dans nos études la diathèse d'auto-infection digestive et plus expressément même la diathèse d'auto-infection intestinale. Cette diathèse relève d'une disposition plus générale à l'auto-infection non-seulement par les voies digestives mais encore par les voies respiratoires, par la peau, etc.; nous y avons insisté à plusieurs reprises dans nos publications.

Dans des travaux récents nous avons, avec le professeur Gilbert, montré qu'elle est fréquemment à l'origine de la sclérose diabétigène du pancréas.

La fréquence des lésions pancréatiques dans le diabète, qu'il ait ou non l'allure du diabète maigre, n'est plus aujourd'hui contestée. Les travaux de Lancereaux, de Oser, de Opie ont montré qu'il y avait le plus souvent pancréatite chronique avec atrophie secondaire de l'organe, réserve faite de quelques cas d'aplasie pancréatique et de ceux où la glycosurie est symptomatique d'un cancer du pancréas. Mais si ces auteurs ont fait une place à l'infection canaliculaire dans la production de la sclérose, notamment dans les cas où l'obstruction des gros canaux pancréatiques est notée, cette place reste néanmoins très restreinte. Or l'examen de nombreux cas de pancréatite chronique diabétigène nous a montré que l'infection, et notamment l'infection ascendante, a dans sa production un rôle considérable. Sans doute d'autres causes peuvent entraîner de la sclérose pancréatique. L'alcoolisme agit parfois sur le pancréas ; la tuberculose et la syphilis sont susceptibles de produire quelquefois des cirrhoses tuberculeuses ou syphilitiques du pancréas avec diabète consécutif. Mais il est rare que l'on puisse mettre en évidence de semblables causes, et la majorité des faits de sclérose pancréatique s'observent sans étiologie nettement apparente. Ces scléroses communément rapportées à l'artério-sclérose sont, en réalité, comparables à d'autres scléroses viscérales d'origine canaliculaire, notamment à celles observées au niveau du foie. De même que l'auto-infection biliaire primitive est souvent la condition des cirrhoses biliaires et de leurs conséquences, de même selon nous l'*auto-infection primitive* intervient dans la production des cirrhoses pancréatiques et du diabète consécutif.

Nos constatations cliniques et anatomiques nous ont en effet permis d'établir l'existence fréquente de ces *angio-pancréatites diabétigènes* liées à l'auto-infection primitive. Et la fréquence avec laquelle la lithiase du pancréas s'observe associée à sa sclérose est un argument de plus en faveur de ce rôle de l'auto-infection.

L'étude clinique de nombreux cas de diabète nous a permis de relever dans le passé des malades la plupart des manifestations relevant de la diathèse d'auto-infection. Dans plusieurs faits un *ictère catarrhal* avait précédé à plus ou moins long intervalle l'apparition du diabète ; dans d'autres des *coliques hépatiques* avaient été notées ; parfois existaient seulement les signes révélateurs de la *cholémie simple familiale*. Souvent nous avons constaté l'existence d'entérite sous ses diverses formes, associée ou non à des accidents d'appendicite aiguë ou chronique.

Certaines observations d'appendicite évidente chez les diabétiques présentant en même temps d'autres auto-infections sont particulièrement frappantes ; chez un malade autrefois atteint d'*ictère* et souffrant d'*entérite* avec *appendicite*, nous avons vu évoluer un diabète maigre à marche rapide ; chez un autre, outre ces diverses manifestations, on notait une *parotidite* double ; un troisième ayant eu autrefois de l'*appendicite*, sujet à des troubles intes-

tinaux et atteint de diabète grave, avait en outre de longue date des crises de *goutte*, en relation sans doute avec une tare hépatique.

Si d'ailleurs on ne limite pas au malade seul cette enquête et si l'on recherche chez les ascendants et les collatéraux les diverses affections relevant d'une auto-infection, on les met facilement en évidence, et c'est de cette façon que s'explique la parenté du diabète avec la lithiase biliaire, le rhumatisme articulaire aigu ou chronique, la goutte, etc.

Tous ces faits montrent combien souvent le diabète, qu'il soit léger ou grave, se développe sur un terrain spécial, celui de la diathèse d'auto-infection par laquelle s'explique la genèse de ces diverses auto-infections primitives; il serait au surplus difficile, sans admettre l'existence d'une auto-infection pancréatique à l'origine du diabète. de comprendre sa coexistence possible avec l'appendicite.

Si la clinique permet ainsi de présumer l'origine auto-infectieuse de nombreux cas de diabète, l'*étude anatomique* établit souvent cette origine de manière certaine. Dans les cas que nous avons étudiés, concernant des faits du diabète plus ou moins accentué, et ayant ou non eu pendant la vie les caractères du diabète pancréatique, nous avons maintes fois relevé des lésions d'*angio-pancréatite scléreuse* portant à la fois sur les divers canaux excréteurs, remaniant secondairement le parenchyme, dissociant les acini glandulaires, et atteignant plus ou moins les îlots de Langerhans.

Trois cas surtout nous ont paru démonstratifs. Le premier concernait une malade de soixante ans, diabétique depuis deux ans environ, ayant eu antérieurement de l'ictère, puis des coliques hépatiques, et dont le diabète assez intense s'accompagnait à chaque poussée de glycosurie d'une hépatalgie marquée : à l'autopsie, d'une part le foie était gros, mais sans lésions importantes; d'autre part le pancréas était atrophié, fortement scléreux, avec lithiase associée. Histologiquement la sclérose extrêmement marquée était nettement d'origine canaliculaire, dissociait tout le parenchyme glandulaire, amenant la régression pseudo-canaliculaire des acini, et on notait la présence d'angiomes canaliculaires comparables aux angiomes biliaires; les îlots de Langerhans entourés de tissu scléreux étaient relativement indemnes (fig. 15).

Dans un second cas concernant une femme de soixante-six ans, autrefois atteinte de rhumatisme et diabétique depuis six ans, le foie était relativement peu atteint, mais le pancréas présentait une sclérose assez avancée portant à la fois sur les gros canaux, sur les moyens et les petits, et irradiant autour de ces canaux pour dissocier le parenchyme et créer des lésions analogues à celles des cas précédents, quoique moins prononcées (fig. 16).

Un troisième cas concernait un homme de cinquante-trois ans; à l'autopsie le foie était manifestement cirrhotique, et le pancréas présentait des lésions marquées des gros canaux dont la lumière était presque complètement oblitérée et la paroi fortement épaissie; les lésions scléreuses du parenchyme étaient ici encore nettement d'origine canaliculaire.

Ces faits joints à d'autres établissent que la lésion pancréatique diabéti-

gène ressortit communément à l'infection. Il s'agit d'*angio-pancréatite infectieuse ascendante*, dont les caractères sont comparables à ceux des angiocholites chroniques : on y retrouve la prolifération et la desquamation de l'épithélium des canaux excréteurs, l'épaississement de leur paroi fibreuse amenant souvent l'oblitération de leur lumière ; la sclérose irradie autour des canaux pour pénétrer dans le lobule, le dissocier plus ou moins complètement et entraîner parfois une régression pseudo-canaliculaire des acini analogue à celle notée dans les cirrhoses biliaires. (Fig. 15 et 16.)

Les lésions pancréatiques ne sont au surplus pas les seules lésions canali-

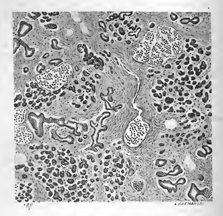


Fig. 15. — Angio-pancréatite diabétigène. Les acini pancréatiques sont sur de nombreux points transformés en pseudo-canalicules, régression comparable à ce qui se voit dans certaines cirrhoses biliaires ; ces pseudo-canalicules dilatés et conglomérés forment sur de nombreux points des angiomes pancréatiques analogues aux angiomes biliaires. Les îlots de Langerhans sont d'apparence saine.

culaires constatées, et nous avons parfois noté des lésions associées d'angiocholite et d'appendicite plus ou moins prononcées.

Cette auto-infection ascendante prouvée par l'anatomie pathologique et la clinique peut être rapprochée de l'infection pancréatique ascendante réalisée expérimentalement par MM. Charrin et Carnot, et ayant amené la production de glycosurie chez l'animal. Mais pour que la sclérose développée à la faveur de l'infection canaliculaire soit diabétigène, il est ordinairement nécessaire qu'elle ait détruit la plus grande partie du tissu pancréatique, qu'elle soit interacineuse (Opie). On conçoit que l'auto-infection ne produise que lente-

ment et tardivement de telles lésions; ainsi s'explique d'une part l'absence fréquente du diabète dans les cas où la sclérose est pourtant histologiquement évidente, d'autre part l'apparition ordinaire du diabète chez des sujets déjà âgés, alors que d'autres conséquences de l'auto-infection primitive, comme l'appendicite ou la lithiase biliaire, sont souvent plus précoces.

Il restait à déterminer comment la sclérose pancréatique peut amener la production du diabète; nous avons montré les divers arguments qui nous font admettre, à côté des autres éléments susceptibles d'intervenir, le rôle capital de l'hyperfonctionnement hépatique secondaire, de l'*hyperhépatie*. Cliniquement l'abondance et le rythme particulier de la glycosurie, l'azoturie

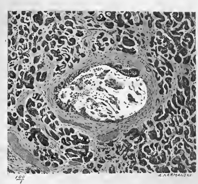


Fig. 16.—Angio-pancréatite diabétigène. Le canal qui occupe le milieu de la figure, est le centre d'évolution d'une sclérose dont les bandes insérées sur sa paroi irradiant autour de lui dissocient le parenchyme (sclérose interacineuse).

fréquente, l'hépatomégalie et surtout l'hépatalgie, anatomiquement l'hypertrophie habituelle du foie sans lésions de ses cellules, expérimentalement l'absence de diminution de l'organe après dépancréatisation malgré l'inanition, sont autant d'arguments établissant que le *foie hyperfonctionne secondairement à la lésion pancréatique*.

Mais si la destruction du pancréas et l'insuffisance glandulaire consécutive entraînent un hyperfonctionnement hépatique, on est en droit de se demander si inversement l'hyperfonctionnement pancréatique ne provoque pas un hypofonctionnement hépatique secondaire pouvant amener la production d'un diabète par insuffisance hépatique. Un fait autrefois suivi par M. Gilbert et par nous semble en faveur de cette hypothèse que d'autres faits devraient d'ailleurs appuyer.

Nous avons pu conclure de cette étude que le diabète, alors même qu'il est peu intense et revêt les caractères du diabète dit arthritique est souvent d'origine pancréatique, mais l'altération pancréatique, fréquemment histologique, demande à être recherchée. On constate alors l'existence d'une sclérose inter et intra-acineuse qui atteint ordinairement mais non constamment ni exclusivement les îlots de Langerhans; le plus souvent il s'agit d'une sclérose d'origine canaliculaire et par infection ascendante, et l'infection semble être une auto-infection primitive, dont le développement s'explique par la prédisposition des malades aux auto-infections digestives (diathèse d'auto-infection).

III. — Maladies de l'appendice.

Nature de l'appendicite.

(N°s 62, 72 et *Thèses* de M. Delion[1] et de M. Boivin[2].)

Il est reconnu actuellement que l'appendicite se développe plus particulièrement chez certains sujets prédisposés, appartenant souvent à la même famille, et qu'elle coexiste fréquemment avec certaines affections telles que la dyspepsie hyperpeptique, l'entérite membraneuse, les cholécystites, etc. Mais la nature de cette prédisposition, la signification de ses relations étiologiques avec les affections que nous venons d'énumérer restaient à préciser. Or les recherches que nous poursuivons depuis plusieurs années avec M. Gilbert nous ont permis de comprendre ces associations diverses, d'expliquer la prédisposition à l'appendicite, et de trouver dans la *diathèse d'auto-infection* la cause fondamentale de la plupart des cas d'appendicite.

Les infections canaliculaires et pariétales réalisées du fait de cette diathèse sont multiples, et si certaines d'entre elles restent latentes, d'autres peuvent être reconnues grâce à tout un ensemble symptomatique. Tels sont les signes traduisant l'existence de la cholémie simple familiale, ceux qui témoignent de troubles gastro-intestinaux (dyspepsie, entéro-colite, etc.), d'angines, de parotidites, etc. C'est chez des sujets présentant tout ou partie de ces symptômes que se voit toujours ou presque toujours l'appendicite. La *dys-*

1. Marcel Delion. Diathèse d'auto-infection et appendicite. *Thèse* doct., Paris, 1904, et Louis Boivin. Le foie appendiculaire. *Thèse* de Paris, 1906.

pepsie hyperpeptique est particulièrement fréquente dans les antécédents des appendiculaires, non qu'elle soit la cause de l'appendicite, mais elle survient sur le même terrain qu'elle. L'*entérite membraneuse*, si souvent associée à l'appendicite, ne saurait pas davantage être regardée comme la cause directe de celle-ci. Le lien qui existe entre les deux affections s'explique par la notion de la diathèse d'auto-infection ; nous avons dit ailleurs le rôle de l'auto-infection pariétale du tube intestinal dans la genèse de l'entérite membraneuse. Les *angines*, dont on a discuté le rôle étiologique, sont l'une des manifestations ordinaires de l'auto-infection digestive.

Mais ce sont surtout les relations de l'appendicite avec les *affections biliaires* qu'un interrogatoire un peu détaillé peut mettre en lumière. Nous les avons signalées dès 1900 et, depuis, divers auteurs, Kehr, Becker, Müller, etc., à l'étranger, le professeur Dieulafoy en France, ont publié des observations de cholécystites calculeuses ou suppurées associées à l'appendicite. Les faits très nombreux observés montrent d'une part dans les antécédents de malades atteints d'appendicite l'existence d'affections biliaires avérées (ictère catarrhal, lithiase biliaire, cholémie familiale), d'autre part chez des sujets atteints d'angiocholite à ses divers degrés des signes d'appendicite aiguë ou chronique. Selon nous, dans tous ces faits, *une cause unique tient sous sa dépendance angiocholite et appendicite*; les deux affections obéissent à une même condition générale de terrain, consistant dans une prédisposition spéciale des sujets à l'auto-infection.

Ces diverses affections peuvent se retrouver non seulement chez les sujets atteints d'appendicite, mais chez les membres de leur famille, au même titre que l'appendicite. Ainsi s'explique le *caractère familial* de celle-ci, souvent mentionné ; nous en avons observé quelques exemples fort suggestifs.

Parmi les symptômes notés dans l'appendicite aiguë et chronique, il en est bon nombre qui sont moins le fait de l'appendicite que d'une autre auto-infection concomitante et notamment de l'auto-infection biliaire. Dans l'*appendicite chronique*, outre la *dyspepsie* et l'*entérite*, souvent rattachées à l'appendicite, et dont nous avons déjà dit la signification, on a signalé le *teint mat* ou *jaunâtre* des sujets atteints de cette affection ; il se superpose au *teint cholémique* de la cholémie familiale.

Les *troubles nerveux* mentionnés au cours de l'appendicite chronique et notamment la tendance à l'hypocondrie sont ceux rencontrés dans la règle chez les cholémiques. Et d'ailleurs l'examen attentif des sujets atteints d'appendicite chronique permet de retrouver chez eux tout ou partie des signes révélateurs de la cholémie familiale.

L'étude des *appendicites aiguës*, à côté des symptômes directement liés à celles-ci, en montrent d'autres relevant de l'affection biliaire associée. Telle la présence de l'*urobilinurie*, souvent simple signe de cholémie, et non symptôme précurseur de l'ictère grave. Tel l'*ictère* qui peut affecter l'allure d'un ictère catarrhal bénin. Telles les *hématémèses* parfois notées, qui, si elles peuvent être symptomatiques de l'ictère grave toxi-appendiculaire,

sont d'autres fois superposables à celles du pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire. Si donc l'appendicite peut entraîner des complications directes du côté du foie, dont le professeur Dieulafoy a montré toute la gravité, on ne doit pas toujours attacher à l'urobilinurie, à l'ictère, aux hématuries, une signification fâcheuse.

L'anatomie pathologique montre d'ailleurs fréquemment des lésions d'angiocholite dans le foie des sujets morts d'appendicite, et inversement, dans l'appendice de sujets morts d'affections biliaires, des lésions d'appendicite folliculaire ou oblitérante. Les lésions ne se limitent pas au foie et à l'appendice, et on peut simultanément mettre en évidence l'altération du pancréas, dont les conduits sont infectés au même titre que les voies biliaires et l'appendice.

Enfin l'étude bactériologique montre que les germes aérobies et anaérobies des appendicites sont les mêmes que ceux trouvés dans les voies biliaires. Ce ne sont pas des germes venus du dehors, mais des *germes autochtones* préexistant depuis longtemps soit dans le tube intestinal, soit dans les conduits biliaires, soit dans la cavité appendiculaire ; il y a donc non infection exogène, mais *auto-infection* se développant sous l'influence d'une prédisposition spéciale des sujets.

Toutes ces constatations concordent donc pour faire admettre que l'*appendicite, aiguë ou chronique, n'évolue que sur un terrain prédisposé, dû à une diathèse spéciale, la diathèse d'auto-infection*. Certaines maladies infectieuses, comme la grippe, peuvent jouer un rôle, mais elles ne créent pas la lésion appendiculaire et n'interviennent que pour aggraver, et, par suite, rendre évidente une appendicite restée latente.

L'appendicite ainsi envisagée est d'une extrême fréquence, car bon nombre de cas, dont la preuve anatomique peut être faite, ne se traduisent cliniquement par aucun signe. Mais elle est loin d'avoir toujours la même importance. Suivant la résistance du sujet, suivant aussi la virulence des germes infectieux, elle peut, comme l'angiocholite, comme les canaliculites pancréatiques ou salivaires, rester purement catarrhale ou devenir cirrhogène, pyogène ou lithogène. Et il est intéressant d'opposer ces lésions à celles de l'angiocholite au point de vue de leurs suites. Sans doute les lésions aiguës de l'appendice ont souvent, en raison de la rapide atteinte de la séreuse péritonéale, des suites graves et plus rapidement graves que celles des angiocholites aiguës. En revanche les conséquences de l'appendicite chronique, comparées à celles de l'angiocholite chronique même légère, sont beaucoup plus limitées. C'est que celle-ci entraîne rapidement des troubles variés résultant non seulement de la toxi-infection causale, mais de la cholémie, du trouble fonctionnel des cellules hépatiques, de l'hypertension portale. Au contraire l'appendicite chronique peut amener l'oblitération complète de la lumière appendiculaire sans que, de ce processus de guérison, résulte aucun trouble organique consécutif, l'appendice n'étant qu'un organe rudimentaire, un conduit sans glande, dont la lésion n'entraîne

de conséquences lointaines que par la généralisation de la toxi-infection.

La connaissance de la diathèse d'auto-infection éclaire donc l'histoire de l'appendicite. Elle explique la prédisposition familiale à cette affection, précise ses relations avec les maladies des voies biliaires, et permet de grouper toutes les notions étiologiques mises en évidence ces dernières années comme causes possibles de l'appendicite.

IV. — Rhumatisme articulaire aigu.

L'origine digestive du rhumatisme articulaire aigu.

(N° 71 et *Thèse* de Mme Gourevitch[1].)

La nature infectieuse du rhumatisme articulaire aigu est actuellement reconnue, mais quelle est l'infection causale, et quelle en est la porte d'entrée? Ce sont là des questions actuellement encore en discussion, et si la fréquence de l'angine prémonitoire permet de lui attribuer souvent une origine amygdalienne, il est de nombreux cas où cette hypothèse ne peut être invoquée. Or les études que nous poursuivons avec notre maître, M. Gilbert, sur les infections biliaires, et sur les déterminations articulaires qui accompagnent si fréquemment les angiocholites aiguës ou chroniques nous ont permis de faire des constatations qui jettent un jour nouveau sur la pathogénie du rhumatisme. Elles ont montré que, lorsque l'amygdale ne peut être invoquée comme porte d'entrée du rhumatisme, celle-ci peut être trouvée au niveau de l'intestin et de ses annexes, les voies biliaires et pancréatiques jouant à ce point de vue un rôle important. Après avoir rappelé les arguments qui militent en faveur de l'*origine amygdalienne* de bon nombre de cas de rhumatisme articulaire aigu, nous avons montré que dans la plupart des autres on pouvait par l'étiologie, la clinique, l'anatomie pathologique et la bactériologie saisir leur *origine digestive*.

L'*étiologie* permet souvent de constater des relations étroites entre le rhumatisme et les affections qui composent la famille biliaire. Dans les antécédents familiaux des rhumatisants on retrouve non seulement le rhumatisme mais des *affections biliaires avérées*. Dans leurs antécédents personnels on constate parfois l'apparition simultanée du rhumatisme et d'une crise de

1. Mme Gourevitch. L'origine digestive du rhumatisme articulaire aigu. *Thèse* de Paris, 1904.

coliques hépatiques ou d'une poussée d'*ictère*, ou l'existence antérieure au rhumatisme d'*ictères passagers*, de *crises lithiasiques*, ou des divers signes traduisant la *cholémie familiale*. Enfin, dans plusieurs faits, nous avons noté qu'une *pleurésie droite* avait précédé à plus ou moins longue distance les manifestations articulaires. Dans ces faits, la pleurésie n'était pas tuberculeuse, et la présence d'antécédents cholémiques plaidait en faveur de son origine biliaire.

L'*étude clinique* permet de relever divers symptômes témoignant de l'atteinte du foie. Si la coexistence de l'ictère et du rhumatisme n'est pas fréquente, elle n'est pourtant pas exceptionnelle et nous l'avons plusieurs fois notée, notamment dans un cas concernant un malade antérieurement cholémique, qui fit un *ictère cholurique* avec *érythème polymorphe* au cours d'une crise de rhumatisme articulaire aigu. A défaut d'ictère intense les malades ont souvent le *teint mat ou jaune* avec ou sans pigmentations surajoutées; l'examen des urines peut montrer une *urobilinurie* appréciable, et l'examen du sérum révèle souvent une *cholémie* plus ou moins intense. L'*exploration du foie et de la rate* est souvent positive et nous avons plusieurs fois noté leur hypertrophie simultanée, sans que l'état du cœur la justifie. De plus, l'examen de l'abdomen nous a parfois permis de constater dans la région appendiculaire une tumétaction, douloureuse ou non, semblant bien en rapport avec l'existence d'une *appendicite chronique*, avec péri-appendicite. L'atteinte du foie est enfin indirectement prouvée par quelques signes mentionnés au cours du rhumatisme et que la cholémie familiale explique et permet de rattacher à une même cause. Tels sont l'*urticaire*, le *purpura*, l'*érythème polymorphe*. Telle aussi la *bradycardie*.

Vient-on d'ailleurs à suivre plusieurs années des sujets atteints de rhumatisme, l'on peut voir survenir chez eux divers accidents biliaires : coliques hépatiques, migraines avec flux bilieux, pseudo-ulcère d'origine biliaire, hémorroïdes, etc, ou d'autres accidents relevant directement ou indirectement de l'auto-infection digestive.



Fig. 17. — Rhumatisme articulaire aigu. Espace porte dont le canal biliaire enflammé est entouré de cellules rondes.

Un *examen anatomique* fait dans un cas mortel de rhumatisme articulaire aigu chez un cholémique, nous a apporté de nouvelles preuves en faveur de l'origine digestive du rhumatisme; dans ce cas, outre des lésions nettes d'*angiocholite*, avec, en certains points, oblitération complète des voies biliaires (fig. 17) nous avons pu constater une *sclérose peri et intra*

acineuse du pancréas (fig. 18) avec lésions inflammatoires des canaux excréteurs, et une *appendicite folliculaire hypertrophique*. Le foie n'était donc pas seul en cause, le pancréas et l'appendice, infectés comme lui, pouvaient être le point de départ de l'infection rhumatismale.

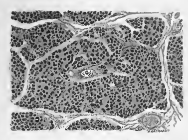


Fig. 18. — Rhumatisme articulaire aigu. Lobule pancréatique atteint de sclérose péri et intra acineuse. Son canal excréteur présente une desquamation épithéliale marquée.

Enfin, les *recherches bactériologiques* faites dans ce cas permirent de déceler dans le sang la présence de trois microorganismes : un diplostreptocoque fin, l'entérocoque, le perfringens. Elles concordent avec les recherches antérieures qui ont montré l'identité du *bacille d'Achalme* et du *perfringens*, et celle du *diplostreptocoque de Triboulet et Coyon* et de l'*entérocoque*. Or, perfringens et entérocoque se retrouvent également dans les affections biliaires et dans les appendicites. Les germes isolés dans le rhumatisme existent donc tous dans le tube digestif et ses annexes. Il est, dès lors, facile de comprendre que, partis soit de l'amygdale, soit des voies biliaires et pancréatiques, soit de l'appendice ou d'un autre point du tube digestif, ils puissent se répandre dans la circulation pour provoquer les déterminations articulaires ou viscérales du rhumatisme articulaire aigu.

Toutes ces constatations concordent pour faire admettre l'*origine digestive du rhumatisme*. Mais ce n'est pas seulement comme la conséquence tantôt d'une angine, tantôt d'une angiocholite ou d'une autre détermination infectieuse du tube digestif et de ses annexes que le rhumatisme doit être envisagé ; il est d'une manière plus générale *une des conséquences lointaines de la diathèse d'auto-infection* ; celle-ci, entraînant des canaliculites microbiennes multiples, permet ainsi le passage des germes qui les produisent dans le sang et la production des déterminations articulaires ou viscérales du rhumatisme articulaire. Cette notion est d'ailleurs conforme à ce qu'on pouvait *a priori* supposer ; *le rhumatisme est infectieux, mais n'est pas contagieux* ; le rhumatisant puise donc dans son organisme même les germes de sa maladie ; il y a par suite *auto-infection*.

Toutefois, nous l'avons montré avec M. Gilbert, la notion de l'origine digestive du rhumatisme articulaire aigu ne suffit pas seule à en expliquer l'apparition, et il faut encore faire jouer un rôle à la *prédisposition individuelle*.

V. — Fièvre d'auto-infection.

Inversion thermique et monothermie.

(N° 90.)

En étudiant avec le professeur Gilbert la température de nombreux malades atteints d'affections digestives diverses et notamment d'affections biliaires, nous avons relevé la fréquence et la netteté de deux modifications de la température physiologique, qui nous ont paru mériter une description spéciale. L'une est caractérisée par *l'inversion thermique*, déjà décrite dans quelques rares affections, et notamment dans la tuberculose aiguë. L'autre, non signalée jusqu'à présent, consiste dans l'identité des deux températures matinale et vespérale ; le malade n'a qu'une température, aussi avons-nous proposé pour la désigner l'expression de *monothermie*.

Inversion thermique et monothermie s'observent dans des conditions étiologiques variées, mais susceptibles d'être rangées dans un même groupe. Nous les avons rencontrées en effet dans l'entérite membraneuse, dans l'appendicite, et surtout dans les affections biliaires légères ou graves ; nous les avons également relevées chez des malades considérés comme atteints de dyspepsie hyperpeptique, de neurasthénie, de mélancolie, états dont nous avons établi les relations fréquentes avec la cholémie familiale. Ces modifications de la température se voient donc surtout chez des malades atteints d'affections du tube digestif et de ses annexes, affections se développant sur un même terrain, celui de la *diathèse d'auto-infection*.

Cliniquement l'inversion thermique peut revêtir divers types. Il peut y avoir *inversion thermique avec hyperthermie* tantôt accusée (fig. 19), tantôt légère ; dans le premier cas l'hyperthermie peut simuler par son intensité des accès de fièvre palustre ; nous avons observé un malade atteint de cirrhose biliaire, chez lequel cette hyperthermie a persisté plus de trois ans, ayant toutefois totalement cessé depuis un an à la suite de l'administration de l'iodure de potassium. Dans d'autres faits, il y a *inversion thermique avec*

hypothermie également tantôt accusée, tantôt légère. Enfin on peut observer *l'inversion thermique avec hyper et hypothermie*, la température matinale

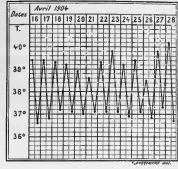


Fig. 19. — Fièvre intermittente hépatique à type inverse dans un cas de cirrhose biliaire.

atteignant et dépassant 37°,5, la température vespérale tombant à 36°,5 et au-dessous.

L'inversion thermique n'apparait pas et ne disparait pas toujours d'em-

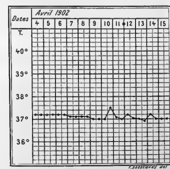


Fig. 20. — Monothermie dans un cas de lithiase biliaire.

blée chez les malades. Elle est fréquemment précédée ou suivie de *monothermie* qui peut aussi s'observer à l'état isolé. La température alors, au

lieu d'avoir les oscillations quotidiennes physiologiques, reste sensiblement la même matin et soir; il y a une véritable *monotonie thermique* (fig. 20).

Les relations entre ces deux anomalies thermiques apparaissent plus étroites lorsqu'on suit l'évolution de la température pendant un certain temps. On voit alors, que la monothermie est une modification du type physiologique servant d'intermédiaire entre celui-ci et la température inversée, qu'elle précède une température inverse, ou qu'elle lui succède précédant le retour à la température normale.

L'inversion thermique et la monothermie sont donc deux phénomènes de même ordre, apparaissant dans les mêmes conditions étiologiques, se produisant par le même mécanisme, la toxi-infection d'origine digestive ou biliaire étant vraisemblablement à leur origine. Sans doute les causes immédiates de l'inversion ne peuvent être précisées, mais le fait que ce phénomène disparait souvent lorsque la maladie causale guérit ou s'améliore est bien en faveur du rôle de la toxi-infection.

III

TUBERCULOSE

Études générales sur la tuberculose.

(N° 95.)

La tuberculose a été soit chez l'enfant, soit chez l'adulte, l'objet d'une étude attentive de notre part ces dernières années. Indépendamment des travaux sur la tuberculose infantile auxquels nous a associés le professeur Hutinel, nous avons rédigé une série d'articles didactiques qui, malgré leurs limites forcément restreintes, constituent dans leur ensemble un exposé complet des connaissances actuelles sur la tuberculose, la phtisie aiguë, la phtisie pulmonaire chronique, la scrofule. Nous avons spécialement insisté sur l'étiologie, que de nombreux travaux sont venus éclairer ces dernières années, sur les multiples moyens de diagnostic qui ont été proposés, enfin sur la thérapeutique si riche en indications diverses. Sans revenir davantage sur cet exposé d'ensemble, nous nous bornerons à résumer ici le travail que nous avons publié avec le professeur Hutinel.

Les étapes de la tuberculose chez les enfants.

(N° 91.)

L'observation clinique a, de longue date, noté les phases de l'évolution progressive de la tuberculose chez l'adulte. Le mal localisé initialement au sommet d'un poumon s'étend peu à peu à tout l'organe pour envahir ensuite l'économie entière. La tuberculose infantile, plus comparable à celle que l'on obtient expérimentalement chez l'animal, progresse *par étapes successives*; au-dessous de six ans, on ne voit que rarement le tubercule faire la tache d'huile comme chez l'adulte. Il se cantonne moins que chez lui dans l'organe où il a germé; souvent il présente de véritables métastases qui font apparaître ses manifestations loin du point d'implantation; la méningite tuberculeuse en est un frappant exemple. Mais ce qui caractérise surtout l'infection tuberculeuse des jeunes sujets, c'est d'une part le *peu d'importance de la lésion initiale* correspondant à la porte d'entrée

du germe morbide, c'est d'autre part la *netteté et le volume, parfois énorme, des lésions ganglionnaires* qui en résultent. Celles-ci constituées dès la *première étape* de la tuberculose représentent en quelque sorte des lésions de protection qui, arrêtant le bacille de la tuberculose, peuvent empêcher le mal d'évoluer davantage. Mais, souvent aussi, et notamment à la fin de l'adolescence, cette barrière devient insuffisante ; la tuberculose franchit alors une *seconde étape* répondant fréquemment au début apparent de la maladie.

Comment se développent ces lésions ganglionnaires correspondant à la première étape de la maladie et pour quelles raisons la tuberculose reprend-elle souvent après un temps plus ou moins long une nouvelle activité? Tels sont les deux points que nous avons étudiés avec le professeur Hutinel.

Les lésions ganglionnaires ainsi formées prédominent presque toujours dans le médiastin ; elles peuvent avoir une origine variable : pulmonaire, amygdalienne, naso-pharyngée, intestinale, etc. Mais, malgré les observations et expériences récentes qui montrent la réalité de l'origine intestinale dans un assez grand nombre de faits, l'origine pulmonaire de la tuberculose médiastine reste de beaucoup la plus fréquente ; un examen attentif du poumon permet presque toujours d'y retrouver la lésion initiale, le chancre d'inoculation, dont les caractères objectifs traduisent l'ancienneté et la préexistence à la lésion médiastine.

La tuberculose médiastine une fois constituée peut rester latente sans évoluer ultérieurement ; la première étape n'est alors pas dépassée ; il en est souvent ainsi, comme le prouve la fréquente constatation de foyers tuberculeux faite dans les autopsies aux Enfants Assistés, opposée à la rareté de la tuberculose chez les enfants placés à la campagne, dont témoignent les importantes statistiques publiées par le professeur Hutinel.

D'autres fois la tuberculose franchit une seconde étape. Cette poussée nouvelle est, en général, le résultat d'une *auto-infection*, provenant de ces foyers latents, elle se développe à la faveur de la débilitation de l'organisme par des causes variées, ou plus souvent sous l'influence d'une maladie infectieuse intercurrente, surtout de celles qui, comme la rougeole et la coqueluche, exercent leur action sur les poumons et les ganglions bronchiques.

Dans d'autres cas, elle provient d'une *hétero-infection* ; une nouvelle infection tuberculeuse trouve fréquemment chez tes tuberculeux un terrain plus particulièrement favorable à son développement. (*Supertuberculisation*, P. Caruot).

Le mode d'action de ces diverses causes peut actuellement être entrevu assez nettement. Le sujet chez lequel se développe ainsi la tuberculose est un dystrophique présentant l'habitus si souvent qualifié de *prétuberculeux*. Or l'étude de nombreux faits nous a permis d'affirmer avec M. Hutinel que ces prétuberculeux sont, dans la plupart des cas, des tuberculeux latents ; ce sont des *tuberculeux préphtisiques* (voir p. 104); débilités déjà par

la tuberculose latente dont ils sont porteurs, ils sont moins résistants à l'égard d'une nouvelle agression du bacille de Koch qu'il vienne du dehors par contagion, ou du dedans, par réveil d'un foyer latent.

Sans doute, il est vrai que, dans quelques cas, notamment chez les scrofuleux, porteurs ou non d'anciennes écrouelles une certaine *immunité* s'établit, comme l'a soutenu Marfan. Mais dans d'autres cas, une *hypersensibilité* aux attaques du bacille de Koch peut être la conséquence d'une tuberculose latente ; elle est comparable à l'hypersensibilité à certains sérums, à certaines toxines, connue sous le nom d'*anaphylaxie*. Elle peut être rapprochée des faits expérimentaux signalés par P. Carnot, par Bail et ses élèves et montrant l'hypersensibilité des cobayes antérieurement bacillisés à une nouvelle infection tuberculeuse. Dans l'un et l'autre cas, la présence antérieure d'un foyer de tuberculose amène la formation dans les humeurs, de principes s'opposant à la phagocytose (*agressines* de Bail) et met l'organisme dans de mauvaises conditions de lutte. L'action anaphylactisante des lésions tuberculeuses invoquée par nous, a d'ailleurs été vérifiée expérimentalement par MM. Armand-Delille et Huet dans des recherches sur les poisons du bacille tuberculeux.

Il résulte de cette notion de l'*hétéro-infection tuberculeuse* possible chez les tuberculeux latents, la nécessité de prendre chez eux des mesures de préservation contre la contagion. Elle explique la fréquence de la tuberculose dans les collèges, dans les écoles professionnelles, dans l'armée. Sans doute, il y a souvent infection latente antérieure, réveillée par le surmenage ou toute autre cause, mais la contagion a néanmoins fréquemment son rôle chez des sujets antérieurement touchés, puisqu'ils sont ainsi rendus plus vulnérables.

Souvent enfin, il est inutile d'invoquer une supertuberculisation. L'*infection secondaire intercurrente* suffit à provoquer le réveil de la tuberculose latente. Elle agit pour ainsi dire mécaniquement en provoquant l'infection, la suppuration, et par suite le ramollissement des ganglions bronchiques. Elle remet alors en circulation les bacilles tuberculeux, longtemps emprisonnés dans des foyers fibro-crétacés. Elle agit en même temps, en détournant à son profit l'activité phagocytaire, et en rendant l'organisme plus faible devant l'agression du bacille de Koch ; son rôle est ici analogue à celui qu'on lui attribue dans la production du tétanos. Les exemples ne se comptent d'ailleurs plus dans lesquels des infections secondaires ont été le point de départ d'une nouvelle étape de la tuberculose.

Ainsi débilitation générale, infections secondaires, nouvelle infection tuberculeuse, toutes ces causes, associées ou non, peuvent intervenir, pour faire franchir à la tuberculose une nouvelle étape. Selon les cas, cette seconde étape est plus ou moins rapide, et on observe alors l'une ou l'autre des formes de la tuberculose infantile; prise à temps, la maladie peut toutefois s'arrêter et guérir, du moins en apparence, jusqu'au jour où, sous une influence nouvelle, se fera une troisième poussée.

Prétuberculeux ou tuberculeux préphtisiques.

(N°s 91, 95.)

Il y a sans nul doute une part de vérité dans l'opinion qui attribue à l'hérédité tuberculeuse un rôle dans la production de nombre de troubles dystrophiques, et ce rôle a été nettement mis en lumière par le professeur Hutinel, qui a montré qu'il était essentiel de ne pas confondre l'hérédité dystrophique avec l'hérédo-prédisposition morbide. De même on doit distinguer ces troubles de ceux souvent attribués à la prétuberculose et qui sont en réalité le fait d'une tuberculose déjà réalisée, de la tuberculose latente établie au cours de la première étape de la tuberculose infantile. L'étude de nombreux faits nous a permis d'affirmer avec le professeur Hutinel que *les prétuberculeux sont souvent des tuberculeux latents*; dans la règle, quand des sujets présentant l'habitus des prétuberculeux meurent d'une maladie accidentelle, on trouve déjà chez eux des lésions de tuberculose latente, non conséquence, mais cause des troubles dystrophiques. Sans doute la donnée clinique de la prétuberculose est fondée sur une notion exacte, puisque les sujets qui en présentent les attributs deviennent facilement plus tard des phtisiques; mais ces sujets sont d'ores et déjà des tuberculeux et il serait plus juste de les appeler comme nous l'avons proposé avec M. Hutinel, des *tuberculeux préphtisiques*. L'expérimentation vérifie d'ailleurs cette donnée, puisque, dans certains faits expérimentaux de Bartel, des animaux, soumis à l'ingestion de matières tuberculeuses, ont présenté, alors même qu'ils n'avaient pas encore de lésions spécifiques, de l'amaigrissement et des troubles du développement.

IV

MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

ET DE DIVERS APPAREILS

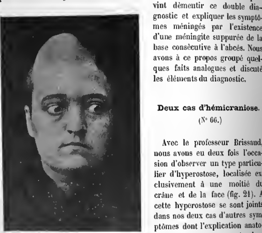
Sarcome généralisé de la pie-mère bulbo-protubérantielle et spinale simulant la méningite tuberculeuse.

(N° 45.)

Nous avons pu observer, dans le service de notre maître M. le professeur Hutinel, une enfant de quatre ans chez laquelle le tableau ordinaire de la méningite tuberculeuse fut simulé par la propagation à la pie-mère bulbo-protubérantielle et spinale d'un sarcome ayant pris vraisemblablement naissance au niveau du nerf auditif gauche. Outre les antécédents étiologiques, les indications fournies par la ponction lombaire permirent d'éviter la confusion avec la méningite tuberculeuse dont la malade présentait les principaux signes, sauf toutefois la température. La ponction lombaire établit l'absence de lymphocytose, l'absence d'abaissement du point cryoscopique, l'absence enfin de perméabilité à l'iodure. La mort survint quinze jours après le début des accidents méningés, deux mois et demi après l'apparition des symptômes auriculaires. L'autopsie montra que le nerf acoustique était le point de départ du sarcome, qui, de là, avait gagné la région bulbo-protubérantielle, pour fuser ensuite sur toute la hauteur de la moelle. La pie-mère sarcomateuse formait à la moelle un manchon continu et complet, surtout épais au niveau des renflements cervical et lombaire ; mais le sarcome ne pénétrait pas la moelle elle-même, pas plus que les racines qu'il englobait à leur origine. L'examen histologique a montré qu'il s'agissait d'un sarcome fuso-cellulaire typique et a revélé une infiltration glycogénique extrêmement marquée de tout le tissu sarcomateux, explicable d'ailleurs par la rapide généralisation de ce sarcome.

Abcès du cerveau.
Confusion avec l'urémie et la méningite tuberculeuse.
(N° 1.)

Observation d'une malade atteinte d'un abcès du lobe temporo-sphénoïdal droit, d'origine pneumococcique, consécutif à une otite restée ignorée ; dans une première période de l'affection, la malade, d'ailleurs albuminurique, fut considérée comme urémique ; dans une seconde période, l'hypothèse de méningite tuberculeuse parut la plus vraisemblable ; l'autopsie vint démentir ce double diagnostic et expliquer les symptômes méningés par l'existence d'une méningite suppurée de la base consécutive à l'abcès. Nous avons à ce propos groupé quelques faits analogues et discuté les éléments du diagnostic.


Fig 21. — Hémicraniose.

Deux cas d'hémicraniose.
(N° 66.)

Avec le professeur Brissaud, nous avons eu deux fois l'occasion d'observer un type particulier d'hyperostose, localisée exclusivement à une moitié du crâne et de la face (fig. 21). A cette hyperostose se sont joints dans nos deux cas d'autres symptômes dont l'explication anatomique a pu être trouvée dans notre second cas. Dans celui-ci, la céphalée, les vomissements, la cécité, etc., avaient fait porter pendant la vie le diagnostic de tumeur cérébrale ; l'autopsie, outre l'hémi-hypertrophie cranienne avec hyperostose fronto-pariétale, montra des tumeurs multiples d'origine dure-mérienne avec base d'implantation ossifiée, et ayant histologiquement la structure du sarcome angiolitique. La plupart de ces tumeurs avaient pris naissance à la face interne de la dure-mère dans la région même de l'hypertrophie crânienne. L'existence, dans le premier cas, de convulsions traduisant l'excitation corticale, nous a permis de comparer les deux faits, et de discuter le mode de production de ces lésions osseuses et dure-mériennes. Nous avons

en effet supposé que la dure-mère, ayant, dans le jeune âge, en sa qualité de périoste interne, contribué au développement progressif de l'hyperostose a eu, lorsque la période de croissance a été terminée, son activité orientée dans un autre sens, d'où la prolifération du néoplasme, qui s'est lentement développé aux dépens de sa face interne dans le cas autopsié par nous; chez le premier sujet il y a lieu de croire que déjà quelques productions dure-mériennes encore peu volumineuses irritent le cortex et provoquent les convulsions. Nous n'avions retrouvé dans la littérature médicale rien qui ressemble aux deux faits que nous avons observés; si on peut les opposer aux faits d'hémi-atrophie faciale de Romberg, ils diffèrent nettement des quelques cas d'hémi-hypertrophie faciale déjà publiés. Toutefois ils ne sont pas isolés, et de nouveaux faits dus à Parhon et Goldstein, à Parhon et Nadjede sont venus récemment compléter l'histoire de ces curieuses lésions osseuses et dure-mériennes.

Névrites hémiplégiques par intoxication oxy-carbonée.

(N° 10.)

On connaît depuis longtemps l'existence des névrites dues à l'intoxication par l'oxyde de carbone. Ce qui constitue l'intérêt du cas que nous avons publié avec M. Allard, c'est la généralisation de la névrite à toutes les branches du plexus brachial droit, et au nerf sciatique du même côté. Il y avait donc, suivant le terme que nous avons adopté, névrite hémiplégique (prouvée par l'électro-diagnostic), qui se surajoutait à une légère hémiplégie d'origine corticale, relevée par une hémiparésie du même côté, sans modification des réactions électriques. A propos de ce fait, qui peut être rapproché d'un cas jadis publié par Rendu, mais moins complet, nous avons discuté la part qu'il faut attribuer aux altérations corticales, aux lésions nerveuses périphériques, à l'hystérie enfin, dans la genèse des accidents nerveux de l'intoxication oxy-carbonée.

Étages radiculaires et métamérie spinale.

(N° 22.)

A propos d'un cas de zona thoraco-brachial, nous sommes, avec le professeur Brissaud, revenus sur la question de la métamérie spinale, dont les leçons de notre maître ont à maintes reprises montré tout l'intérêt. Tout en rappelant que le zona peut avoir une origine multiple, et notamment une origine radiculaire ou nerveuse périphérique, nous avons, prenant notre cas comme exemple, montré qu'il existe des faits de zona dans lesquels l'hypothèse d'une lésion unique d'un métamère spinal rend seul compte de la

topographie toute particulière de l'éruption, alors que dans l'hypothèse d'une localisation radiculaire ou nerveuse périphérique on devrait admettre la lésion de plusieurs racines ou de plusieurs nerfs, cette lésion ne les frappant pas en entier, mais touchant seulement une partie de leurs fibres.

L'incontinence d'urine chez les hystériques.

(N° 4.)

L'incontinence d'urine authentique, c'est-à-dire la miction inconsciente, jointe à la vacuité du réservoir, est, chez les hystériques, tout à fait exceptionnelle. Aussi, le professeur Brissaud et moi, avons-nous cru devoir en publier un cas authentique; son analyse minutieuse nous a permis de conclure que l'incontinence de ce sujet consistait plutôt en une miction inconsciente et fréquente qu'en une incontinence permanente et était due à deux ordres de troubles fonctionnels; hyperesthésie vésicale, anesthésie du sphincter. Nous avons en outre fait remarquer que notre malade était lors de sa première crise d'incontinence un paraplégique, et que sa deuxième et sa troisième crise le prirent en même temps qu'un tremblement des plus intenses; il ne faisait donc pas exception à la règle d'après laquelle l'hystérique simple reste propre. Pour qu'il en vienne à relâcher ses sphincters, il faut que les accidents hystériques, quels qu'ils soient (convulsions, crises de sommeil, paralysies, tremblements) atteignent leur maximum d'intensité; encore n'est-ce qu'exceptionnellement que l'incontinence vraie survient si intense et si prolongée; elle évolue parallèlement à ces accidents, et, si elle peut disparaître avant eux, elle ne leur survit pas à titre de symptôme hystérique isolé.

Stomatite mercurielle grave chez un saturnin atteint de parotidite.

(N° 12.)

Nous avons été témoin, dans le service de notre maître M. Brissaud, d'un cas de stomatite mercurielle d'une exceptionnelle gravité, ayant duré plus de deux mois, et ayant menacé de se terminer par gangrène de la langue, survenue chez un saturnin syphilitique *à la suite d'une seule injection de 5 centigrammes de calomel;* en rapportant cette observation, nous avons fait ressortir les conclusions pratiques qui s'en dégageaient, et notamment les difficultés que présente, dans certains cas, le *traitement antisyphilitique des saturnins;* d'une part, l'atteinte presque constante du rein au cours du saturnisme, et sans doute aussi (comme dans notre cas), l'inflammation chronique des parotides constituent des raisons sérieuses d'être réservé dans

l'emploi du mercure ; d'autre part, l'iodure semble souvent mal toléré et peut aider à la production de poussées au cours des parotidites saturnines. Il convient donc d'agir avec prudence, et de laisser délibérément de côté, dans ces cas, la méthode des injections mercurielles massives.

Noyau cancéreux de la peau secondaire à un cancer du rectum.

(N° 6.)

Les noyaux secondaires cutanés au cours des cancers viscéraux sont assez rares ; aussi n'avons-nous pas cru sans intérêt de rapporter un cas de cancer du rectum dans lequel, indépendamment de certaines particularités anatomiques et cliniques, ayant trait notamment à l'envahissement ganglionnaire, nous avons relevé l'existence d'une petite tumeur cutanée inguinale, que l'examen histologique a montré être un type de *noyau secondaire cutané sous-épidermique*, dû vraisemblablement à une propagation à distance par voie lymphatique.

Mélanodermies arsenicales généralisées.

(N°s 9 et *Thèse* de Dupoux[1].)

A deux reprises nous avons, M. Enriquez et moi, étudié ces mélanodermies, à propos de deux cas typiques, dont l'un a servi de base à la Thèse de M. Dupoux. Nous avons insisté sur les caractères propres à ces mélanodermies et les éléments du *diagnostic avec la maladie d'Addison*. Il s'agit, dans la plupart des observations publiées, de mélanodermies généralisées au tronc et à l'abdomen, consécutives au traitement prolongé par la liqueur de Fowler; elles se distinguent par l'aspect tacheté spécial de la mélanodermie avec taches claires nombreuses et quelques taches plus sombres, par l'intégrité relative de la face, des mains et des pieds, par l'état lichénoïde de la paume des mains et de la plante des pieds, par les signes surajoutés d'intoxication (conjonctivite, sécheresse de la gorge, etc.). Cet ensemble de caractères permet le diagnostic. Toutefois, nous avons fait remarquer que l'aspect tacheté, malgré sa netteté, n'a rien de pathognomonique, car on le retrouve dans bien des mélanodermies d'autre nature, et il est, sans doute, en relation avec la disposition des réseaux vasculaires superficiels.

Nous avons, dans un de nos cas, fait l'*examen histologique* d'un fragment de peau prélevé par biopsie; il a montré une pigmentation dermique et

1. Dupoux. Accidents de la médication arsénicale interne. *Thèse* de Paris, 1900.

épidermique, variant suivant les points examinés, et ne donnant que sur de rares points dermiques les réactions ferriques, nos résultats se superposant à ceux des examens faits par Wyss et Müller.

Nous faisions ressortir enfin, l'importance de la *prédisposition*, sans pouvoir alors préciser la nature de cette prédisposition; les recherches que nous avons faites avec le professeur Gilbert ont montré qu'il fallait la chercher, au moins pour une part, dans la cholémie antérieure des sujets traités par l'arsenic (voir page 65); un de nos malades, revu depuis, présente, d'ailleurs, des accidents biliaires manifestes, et est nettement cholémique.

Ankylose vertébrale d'origine blennorragique.

(N° 14.)

Le rhumatisme blennorragique peut affecter l'allure du rhumatisme chronique; toutefois, sa localisation vertébrale était à peine mentionnée, lorsqu'avec notre ami H. Bernard nous avons publié deux cas typiques d'ankylose vertébrale consécutive à des poussées répétées de blennorragie urétrale compliquée de rhumatisme. Outre leur ankylose vertébrale, ces malades présentaient une limitation manifeste des mouvements des articulations de la racine des membres; ils répondaient donc au tableau de la *spondylose rhizomélique*, tel que l'a tracé M. Pierre Marie, et montraient le rôle de la blennorragie dans la production de cette maladie, rôle prouvé depuis par d'autres faits.

Malformation digitale en pince de homard.

(N° 21.)

La radiographie, mieux que tout autre procédé d'exploration, permet de reconnaître la constitution des anomalies digitales. Aussi, avons-nous cru, M. Allard et moi, utile de rapporter un cas de pince de homard absolument typique dans lequel la déformation résultait du non développement des phalanges des doigts intermédiaires, les phalanges des doigts extrêmes s'étant développées à peu près normalement; nous l'avons rapproché d'un cas de monodactylie en différant seulement par le développement très imparfait de la branche interne de la pince et montrant que des faits de monodactylie à ceux de didactylie, on peut trouver tous les intermédiaires squelettiques.

Deux cas d'ectromélie.

(N° 59.)

Nous avons, avec M. Voisin, observé, dans le service du professeur Hutinel, deux enfants atteints de déformations multiples des membres représentant des exemples frappants des deux causes invoquées pour expliquer ces vices de conformation : arrêt de développement par pression extérieure ou amputation congénitale. Ils nous ont paru, à ce point de vue, dignes d'être rapprochés.

Cyanose. Persistance du canal artériel. Inversion viscérale.

(N° 44.)

L'examen anatomique de ce cas concernant un nouveau-né suivi dans le service du professeur Hutinel, a révélé une transposition totale des viscères analogue aux faits déjà publiés, et des anomalies cardiaques et vasculaires expliquant la cyanose, dont la plus importante était la *persistance du canal artériel* particulièrement gros et perméable, bien qu'il n'y ait aucune atrésie pulmonaire ou aortique. Cette anomalie assurait le mélange du sang veineux et du sang artériel, entraînant la cyanose, suivant la théorie bien connue de Gintrac.

V

THÉRAPEUTIQUE

Le cacodylate de fer.

(N° 24.)

Le cacodylate de soude, bien que préconisé dans le traitement des anémies, ne paraît pas y avoir une action très supérieure à celle des autres composés arsenicaux; s'il peut amener une augmentation rapide et assez notable du nombre des globules rouges, il n'a nullement une action parallèle sur l'hémoglobine, aussi n'est-il pas un agent curateur de l'anémie chlorotique. C'est pourquoi nous avons, mon maître M. Gilbert et moi, étudié d'une manière suivie le cacodylate de fer qui nous semblait susceptible de joindre les effets de l'acide cacodylique sur la rénovation globulaire à ceux du fer sur l'hémoglobine. Nous nous sommes servis, pour ces essais, de cacodylate ferrique contenant environ 45 pour 100 d'oxyde de fer et 32 pour 100 d'arsenic. Sa *toxicité*, recherchée sur le cobaye, nous a paru varier entre 30 et 40 centigrammes par kilogramme d'animal, peu élevée par conséquent, mais supérieure à celle de ses composants. *Chez l'homme*, nous l'avons employé soit par la *voie hypodermique*, sous forme d'injections d'une solution aqueuse titrée à 3 centigrammes par centimètre cube, soit par la *voie gastrique* sous forme de gouttes en solution aqueuse ou de pilules atteignant la dose de 20 à 25 centigrammes par jour. La voie hypodermique ne nous a donné, à la dose indiquée, que des accidents locaux insignifiants, et n'a amené, contrairement à d'autres préparations ferrugineuses employées en solutions hypodermiques, *aucune complication du côté des reins*. Par la voie digestive, nous n'avons constaté que rarement des douleurs stomacales, et nous n'avons relevé ni accidents du côté des reins, ni accidents généraux.

Si le cacodylate de fer ne peut prétendre suppléer en thérapeutique les autres préparations martiales, du moins a-t-il une efficacité réelle. Nous l'avons vu amener une amélioration relativement rapide dans certains cas de *chlorose*, et, lorsque les troubles dyspeptiques sont marqués, l'emploi du cacodylate de fer en injections hypodermiques trouve souvent son indication dans les *chloro-anémies* de divers ordres; cette médication paraît également indiquée, car il faut à la fois lutter contre l'affaiblissement de l'état général

(d'où l'indication de la médication cacodylique) et permettre au sang (par la médication ferrugineuse) de refaire l'hémoglobine qui lui manque. La *chloro-anémie tuberculeuse* et certaines *anémies symptomatiques* sont favorablement influencées par l'emploi du cacodylate de fer. Enfin, au nombre de ses indications, il convient de citer l'*anémie pernicieuse progressive* et les divers types de *lymphadénie*.

Le cacodylate de fer a donc de nombreuses indications thérapeutiques. Il a, en effet, l'avantage d'associer heureusement aux effets de l'arsenic, sous sa forme d'acide cacodylique, le fer à l'état métallique, c'est-à-dire d'unir deux substances simultanément réclamées par divers états morbides où il convient à la fois de faciliter la genèse des hématies et leur parachèvement. Depuis notre travail d'ailleurs, un certain nombre de publications sont venues confirmer les heureux résultats obtenus par l'emploi du cacodylate de fer.

Le fer végétal en thérapeutique. (Rumex crispus.)

(N° 92.)

Parmi les plantes contenant du fer en proportion dosable, le rumex crispus occupe une place à part; ses racines jouissent en effet de la propriété de fixer le fer du sol, qui se transforme dans la plante en fer organique à l'état de combinaison lâche et s'accumule avec une particulière abondance dans la racine au niveau du cambium; de plus, on peut, par la culture, en modifiant la richesse du sol en fer, en l'arrosant régulièrement avec une solution de carbonate de fer, augmenter considérablement la richesse de la plante en fer ainsi transformé. Les recherches poursuivies par M. Saget ont montré que, après culture, la teneur en fer de la tige et des feuilles passait de 28 milligrammes à 269 milligrammes (pour 100 grammes de substance sèche), et celle de la racine de 75 milligrammes à 447 milligrammes. Il a même pu augmenter encore cette richesse, et lors de nos recherches avec M. Gilbert les racines de rumex crispus ainsi traité arrivaient à contenir 1 gr. 50 de fer pour 100 grammes. C'est la poudre obtenue avec ces racines rendues plus ferrugineuses par la culture que nous avons employée en thérapeutique, comme étant susceptible, en ajoutant à la ration alimentaire quotidienne une notable quantité de fer organique, d'agir efficacement dans certaines anémies. Nous l'avons administrée aux doses quotidiennes de 1 à 5 grammes dans la chlorose, les chloro-anémies et notamment la chloro-anémie tuberculeuse, certaines anémies symptomatiques. Sous l'influence de cette médication, nous avons vu l'état général s'améliorer dans la plupart des cas, en même temps que s'observaient des modifications hématologiques parallèles.

Cette étude nous a donc montré que l'on pouvait avec le fer végétal en combinaison lâche obtenir des résultats thérapeutiques comparables à ceux

obtenus avec les divers agents de la médication martiale, et la facilité avec laquelle on peut, par la culture, en augmenter la richesse en fer, justifie l'intérêt qui s'attache à ce nouvel agent thérapeutique.

Les opothérapies dans le diabète.

(N° 41 et *Thèse* de Lassance[1].)

Nous avons, depuis plus de six ans, suivi avec le professeur Gilbert un grand nombre de diabétiques, et nous avons ainsi pu constater les heureux résultats thérapeutiques obtenus en partant de la notion des troubles du fonctionnement hépatique dans le diabète, amenant la production soit d'un diabète par insuffisance hépatique ou anhépatie, soit d'un diabète par hyperfonctionnement ou hyperhépatie (voir pages 68 et 71). C'est grâce à cette division que nous avons pu préciser avec notre maître l'influence des opothérapies et montrer comment l'opo-diagnostic peut fournir un nouveau moyen de distinguer ces deux diabètes. L'*extrait hépatique*, dans le diabète par anhépatie, amène rapidement la disparition ou la diminution considérable de la glycosurie, relève le taux de l'urée, améliore l'état général. Inversement, il est des cas où la glycosurie n'est pas diminuée par l'opothérapie hépatique, où même elle est parfois augmentée; il s'agit alors de diabète par hyperhépatie.

L'*extrait pancreatique* nous a donné des résultats favorables dans quelques cas de diabète par hyperhépatie, amenant la diminution simultanée du sucre et de l'urée; il a eu en revanche une action inutile ou nuisible dans le diabète par anhépatie, tributaire au contraire de l'extrait hépatique.

Toutefois, l'action de l'opothérapie pancréatique est assez inconstante, ce qui tient à diverses causes : l'intensité fréquente des lésions pancréatiques rend difficile une amélioration durable, la tuberculose surajoutée vient souvent aggraver la situation, enfin le mode d'administration du pancréas a son importance et c'est la voie rectale qui nous paraît devoir être conseillée.

L'action inverse des opothérapies n'est pas la seule que l'on puisse observer dans ces deux variétés de diabète; c'est ainsi que tous les excitants de la cellule hépatique, et notamment les alcalins, sont indiqués dans le diabète par anhépatie, et qu'inversement les agents susceptibles de refréner son action, et notamment les opiacés, l'arsenic, l'antipyrine etc., y sont contre-indiqués, alors qu'ils peuvent être employés avec avantage dans le diabète par hyperhépatie.

1. Lassance. Les opothérapies dans le diabète sucré. *Thèse* de Paris, 1905.

Le massage direct du foie.

(N° 40 et *Thèse* de DE FRUMERIE[1].)

Nous avons, avec M. Gilbert, étudié, grâce au concours de M. de Frumerie, l'action du massage direct du foie. Nous avons ainsi pu constater ses effets sur la circulation intra-hépatique, sur la circulation générale, sur la circulation portale. La diminution de volume du foie à la suite du massage direct est venue montrer l'action favorable exercée sur la circulation intra-hépatique. Les effets sur la circulation générale ont été tantôt favorables, tantôt nettement défavorables; et, par deux fois, nous avons assisté à l'apparition de véritables crises d'asystolie transitoire provoquée par le massage. De même, si l'effet aur la circulation portale est souvent utile, et se traduit notamment par la disparition de l'opsiurie ou même des hémorroïdes, il peut inversement être nuisible; deux fois le massage a semblé favoriser la production d'hémorragies gastro-intestinales. Il paraît en outre pouvoir exercer une influence favorable sur la circulation biliaire et avoir une action dans certains cas d'anhépatie, en stimulant les fonctions hépatiques. Le massage direct du foie doit donc être employé avec prudence mais constitue une arme thérapeutique susceptible d'être utilisée assez fréquemment, en raison de ses effets sur la circulation portale et sur l'activité fonctionnelle du foie.

Le traitement du tétanos.

(N°s 5 et 60.)

A deux reprises, nous sommes revenu, dans des études d'ensemble, sur le traitement du tétanos, en faisant ressortir les déductions thérapeutiques que l'on pouvait tirer de sa pathogénie; nous avons notamment, l'un des premiers, groupé et discuté les faits expérimentaux et cliniques concernant les injections intracérébrales d'antitoxine, qui n'ont pas répondu aux espérances que cette méthode avait fait naître; nous avons conclu à la nécessité d'employer simultanément les diverses méthodes préconisées (sérothérapie à hautes doses, traitement chloralo-morphiné, injections d'acide phénique, etc.) dont l'usage combiné a, à diverses reprises, amené des guérisons.

1. DE FRUMERIE. Le massage direct du foie. *Thèse* de doctorat. Paris, 1901.

TABLE DES MATIÈRES

II. — L'auto-infection digestive, ses causes et ses conséquences.

III. — Tuberculose.

IV. — Maladies du système nerveux et de divers appareils.

V. — Thérapeutique.

58 743. — Paris, Imprimerie Lahure, 9, rue de Fleurus.